

Johann Wildgruber

1972

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

TOXIKOLOGISCHE UND PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
UND
KLINISCHE VORPRÜFUNG
MIT EINEM
TRICYCLISCHEN ANTIDEPRESSIVUM
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LEBERTOXIZITÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt

von
Johann Wildgruber
aus München

München 1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Stuhlfauth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG: PSYCHOPHARMAKA	4
HISTORISCHES	5
EINTEILUNG DER PSYCHOPHARMAKA	5
ANTIDEPRESSIVA	7
II. AUFGABENSTELLUNG	13
III. DAS PRÜFUNGSPRÄPARAT	15
IV. TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN VERSUCHSTIEREN	16
VIERMONATIGE VERABREICHUNG DES PRÄPARATES AN HUNDE	16
Aufgabenstellung	16
Versuchsablauf	16
Ergebnisse	18
Diskussion der Ergebnisse	21
DREIWÖCHIGE VERABREICHUNG DES PRÄPARATES AN RATTEN	23
Aufgabenstellung	23
Versuchsablauf	23
Ergebnisse	24
Diskussion der Ergebnisse	27
V. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN VERSUCHSTIEREN	28
Problematik	28
RESERPIN-ANTAGONISMUS	29
VERSTÄRKUNG DER NORADRENALIN-WIRKUNG	31
ZENTRAL-SEDIERENDE WIRKUNG	33
PERIPHERE ANTICHOLINERGE WIRKUNG	35
ZENTRALE ANTICHOLINERGE WIRKUNG	37
ZENTRALER SEROTONIN-ANTAGONISMUS	39
Schlußbetrachtung	41
VI. BEGLEITWIRKUNGEN DER MODERNEN ANTIDEPRESSIVA	42
Vorbemerkung	42
EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE SYMPTOME	44
PSYCHISCHE AUFFÄLLIGKEITEN	44
VEGETATIVE STÖRUNGEN	45
Schlußbetrachtungen	50

	Seite
VII. KLINISCHE VORPRÜFUNG	51
VORBEMERKUNG	51
VERSUCHSAUFBAU	52
Versuchspersonen	52
versuchszeitplan	53
Voruntersuchungen	53
Aufbau einer 7tägigen versuchseinheit	54
Übersicht über d. Anordnung d. untersuchungen	56
Dosierung	57
DIE EINZELNEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN	58
Anamnese	58
Direkte internistische Untersuchungen	59
Neurologische untersuchungen	60
Tägliche Blutdruck-, Puls- u. Temperatur-Messungen	61
tägliche Muskelkraftmessungen	61
Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong	61
EKG-Ableitungen	62
EEG-Ableitungen	63
Laboruntersuchungen	63
Registrierung subjektiver Erscheinungen	65
Experimentalpsychologische untersuchungen	68
Leberbiopsien	69
ERGEBNISSE DES VERSUCHS	70
DISKUSSION DER ERGEBNISSE	76
VIII. SCHLUSSBETRACHTUNG UND ZUSAMMENFASSUNG	81
LITERATURVERZEICHNIS	85

E I N L E I T U N G : P S Y C H O P H A R M A K A

HISTORISCHES:

Die moderne psychiatrische Pharmakotherapie beginnt im Jahre 1952 mit der Einführung des Chlorpromazins in die Behandlung der Psychosen. Das Phenothiazin-Derivat Chlorpromazin, das seine Entstehung der Weiterentwicklung von Antihistaminika verdankt, wurde erstmals von HAMON et al. (47) als Therapeutikum an einem an manischen Zustandsbildern leidenden Patienten mit Erfolg erprobt, und dann von DELAY et al. (28) in breiter Form in die Behandlung verschiedener Psychosen eingeführt. Das vorwiegend ängstliche Erregungen dämpfende Chlorpromazin fand von Paris aus rasch eine weltweite Verbreitung in der Psychiatrie und bildete die Ausgangssubstanz für die Entwicklung der großen Zahl tricyclischer Antidepressiva, die heute in die Psychopharmakotherapie Eingang gefunden haben.

EINTEILUNG DER PSYCHOPHARMAKA:

Eine Einteilung der Psychopharmaka ist nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich. Am exaktesten wäre wohl diejenige nach der chemischen Struktur. Dieses Einteilungsprinzip hat sich jedoch im klinischen Bereich nicht bewährt, da chemisch nahe verwandte Verbindungen äußerst unterschiedliche psychotrope Wirkungen entfalten können.

In Anlehnung an DELAY u. DENIKER (27), an ARNOLD u. HOFF (6), an PÖLDINGER u. SCHMIDLIN (85), sowie an WANDREY u. LEUTNER (108) möchte ich im folgenden ein Klassifizierungsschema wiedergeben, das sich in den letzten Jahren allgemein durchgesetzt hat. Es unterscheidet die einzelnen Hauptgruppen nach klinischen Gesichtspunkten; erst bei einer weiteren Unterteilung werden dann auch die chemischen Unterscheidungsmerkmale berücksichtigt:

Synonyma-Tabelle

PSYCHOPHARMAKA IM ENGEREN SINNE:		Synonyma:
1. Neuroleptika		Major Tranquilizer Neuroplegika Psycholeptika
2. Tranquilizer		Minor Tranquilizer Ataraktika
3. Anti-depressiva	a) Thymoleptika	Antidepressiva im eng. Sinn Tricyclische Antidepressiva Thymoanleptika Psychoanaleptika
	b) Thymerehnika	MAO-Hemmer

PSYCHOPHARMAKA IM WEITEREN SINNE:

4. Hypnotika	
5. Sedativa	
6. Antiepileptika	
7. Psychostimulantia	Psychotonica Weckamine
8. Psycholytika	Psychodysleptika Halluzinogene Phantastika Eidetika Psychotomimetika

ANTIDEPRESSIVA

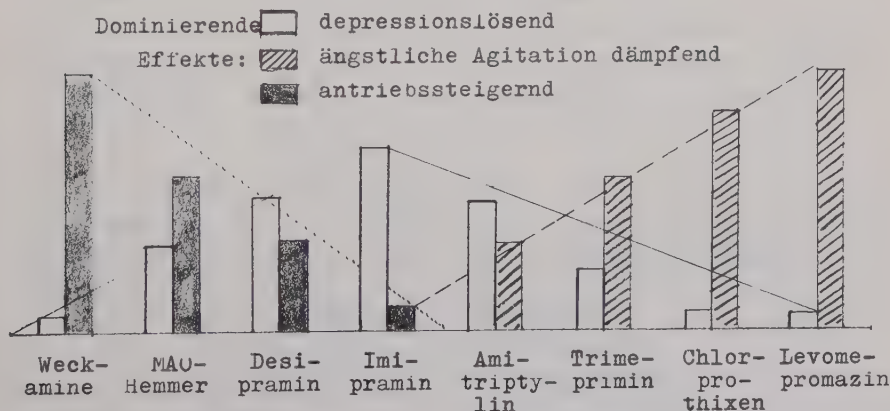
Vorbemerkung:

Das ideale Antidepressivum sollte gemäß K. HEINRICH (51) stimmungsaufhellend, antriebssteigernd, vital tonisierend, angstlösend, sedierend und wahnbeseitigend wirken, um die im Rahmen depressiver Syndrome vorkommenden emotionalen, psychomotorischen, vital vegetativen und inhaltlichen Normabweichungen kompensieren zu können.

Die Forderung nach einer solchen exemplarischen Substanz vereinigt so gegensätzliche Elemente wie Antriebssteigerung und Sedierung in sich, daß sie kaum realisierbar erscheint. Nun ist aber eine ganze Reihe tricyclischer Psychopharmaka tatsächlich in diesem Sinne polyvalent antidepressiv wirksam. Wie BENTE, HIPPIUS, POLDINGER u. STACH ausführten (16), ist bei allen diesen Substanzen die Wirkungsrichtung in einem gewissen Grade von der Dosierung und dem phasenhaften Wirkungsverlauf abhängig.

Einteilung der Antidepressiva:

Die antidepressiv wirksamen Verbindungen lassen sich nach dem jeweiligen Überwiegen bzw. Zurücktreten einzelner Komponenten der polyvalenten Gesamteffektivität am besten nach folgendem von KIELHOLZ (60) aufgestellten Schema ordnen:



Neben den eigentlichen als Antidepressiva zu bezeichnenden Pharmaka besitzen gemäß vorstehendem Schema auch noch einige Neuroleptika, wie z. B. Chlorprothixen und Levomepromazin, sowie auch die meisten Weckamine schwache antidepressive Wirkungskomponenten.

Ich werde jedoch im folgenden diese Substanzen unberücksichtigt lassen; auch will ich innerhalb der Gruppe der Antidepressiva die vorwiegend antriebssteigernden Monaminoxidase-Hemmer (= Thymorethica) ausklammern, und mich in meinen Ausführungen auf die vorwiegend stimmungsaufhellenden Thymoleptika = Antidepressiva im engeren Sinne beschränken.

Allen Substanzen dieser Gruppe liegt in ihrer chemischen Konstitution ein Dreiring-System zugrunde; man bezeichnet sie deshalb auch als "tricyclische Antidepressiva".

Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung:

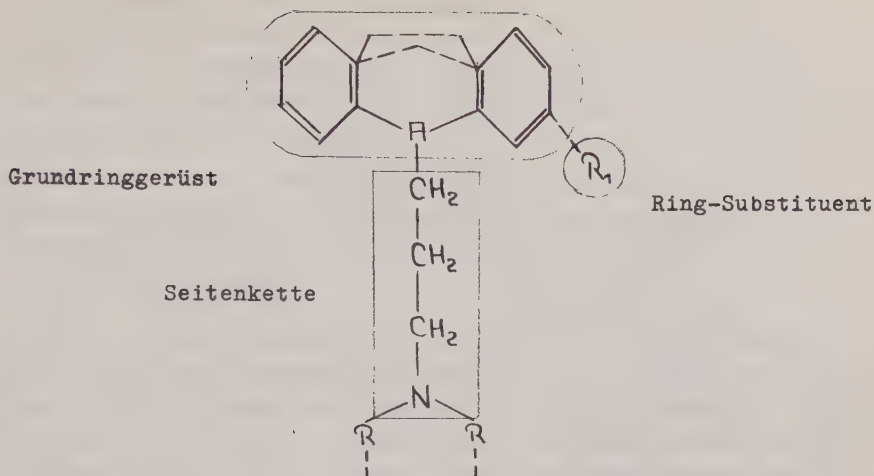
1957 begannen BENTE, HIPPIUS, PÖLDINGER u. STACH (16) in systematischen Untersuchungen den Zusammenhängen zwischen der psychotropen Wirkung und der chemischen Konstitution der tricyclischen Antidepressiva auf den Grund zu gehen. Es wurden inzwischen auch die wesentlichen Strukturmerkmale erkannt, die bei einer tricyclischen Verbindung mit Sicherheit eine bestimmte psychische Wirkungsqualität erwarten lassen.

Alle Angaben über die Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung werden jedoch erst dann voll befriedigen, wenn man auch die chemische Struktur der Rezeptoren kennt, an denen die betreffenden Pharmaka angreifen. Von diesem Ziel ist die Pharmako-Psychiatrie aber noch weit entfernt.

Die von BENTE, HIPPIUS, PÖLDINGER u. STACH (16, 54, 97) aufgestellten Regeln hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Wirkung der Thymoleptika betreffen die durch

1. Änderung der Seitenkette
2. Änderung des Ringsubstituenten
3. Änderung des Grund-Ringgerüsts

zu erzielenden Verschiebungen der Wirkungsqualität der einzelnen Pharmaka.



Grund-Modell eines tricyclischen Psychopharmakons

1. Die Seitenketten:

Alle vom Chlorpromazin abstammenden antipsychotischen und antidepressiven Psychopharmaka besitzen eine Seitenkette, die durch die Konfiguration



Vergleicht man nun die Wirkungen von Substanzen, die bei sonst gleichem Molekülbau unterschiedliche, von der obigen typischen Konfiguration abgeleitete Seitenketten enthalten, so findet man, daß der qualitative Wirkcharakter einer Substanz maßgebend von der Art der Seitenkette beeinflusst wird. Dabei ist einerseits der Aufbau der Alkylkette und andererseits die Art des basischen Amino-Restes von Bedeutung. (54).

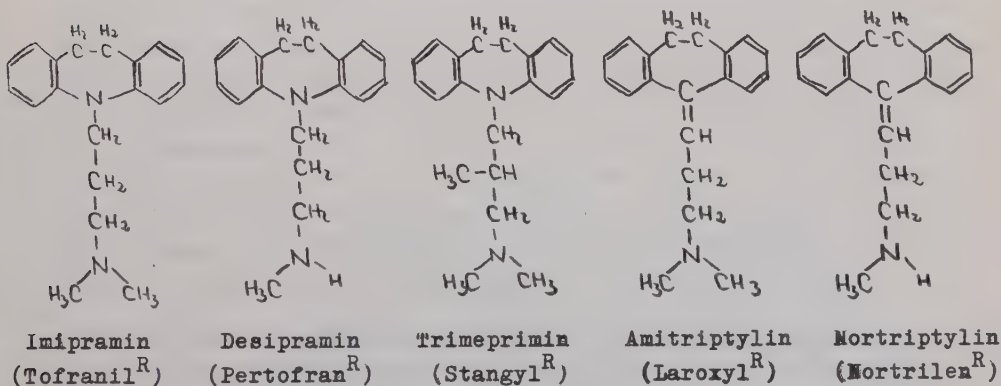
a) Durch verzweigung der Kohlenstoffkette, z. B. durch eine Methylgruppe, kann gemäß STACH (97) eine wirkungsmäßige Verschiebung vom thymoleptischen in den neuroleptischen Bereich erzielt werden. Umgekehrt läßt sich durch diesen Eingriff am Molekül bei verschiedenen Neuroleptika eine Wirkungsverschiebung in den thymoleptischen Bereich erreichen.

Dieses Phänomen läßt sich nur dadurch erklären, daß die Verzweigung der Seitenkette sowohl in "thymoleptischen", als auch in "neuroleptischen" Ringsystemen zur Ausbildung des jeweils antagonistischen Effektes innerhalb des bivalenten Wirkungsspektrums führt (54, 97).

So besitzt z. B. das Trimeprimin zum Unterschied vom Imipramin (Formeln siehe unten) neben der ausgeprägten thymoleptischen auch eine deutliche neuroleptische Wirkung (16, 90, 97, 100).

b) Als weiteres Charakteristikum für die Seitenkettenstruktur antidepressiv wirksamer Verbindungen ist hervorzuheben, daß nach den Untersuchungen von BENTE, HIPPIUS, PÖLDINGER u. STACH (16) nur solche Derivate antidepressive Eigenschaften besitzen, die als basischen Rest entweder eine sekundäre Methylamino-Gruppe enthalten, oder bei denen eine sekundäre Methylamino-Gruppe durch Demethylierung einer tertiären Dimethylamino-Gruppe entstehen kann (vgl. Imipramin, Trimeprimin!).

An dieser Stelle muß auch noch erwähnt werden, daß der Übergang von den Präparaten mit tertiären Aminogruppen, wie Imipramin oder Amitriptylin, zu ihren demethylierten Derivaten, in diesem Falle Desipramin bzw. Nortriptylin, laut BATTEGAY (12) mit einer wesentlichen Verstärkung der antriebssteigernden Wirkungskomponente verbunden ist. Gemäß BRIMBLECOMB u. GREEN (19) geht damit auch eine deutliche Abnahme sowohl der peripheren als auch der zentralen anticholinergen Effekte einher (siehe pharmakologische Untersuchungen).



2. Die Ringsubstituenten

Aus Untersuchungen von HIPPIUS (16, 54) geht hervor, daß die Art des Ringsubstituenten in 3-Stellung keine qualitativen, sondern lediglich quantitative Wirkungsdifferenzen bedingt; d. h. alle bis auf den Ringsubstituenten chemisch identischen Verbindungen unterscheiden sich voneinander nur durch die unterschiedliche Höhe der mittleren therapeutischen Dosis. Je stärker der Ringsubstituent ist, desto niedriger wird die klinische Wirkdosis. Als Beispiel sei hier das gegenüber dem Imipramin mehrfach stärker wirksame Chlor- Imipramin genannt.

Durch Ringsubstitution darf jedoch eine bestimmte optimale Größe des Moleküls nicht überschritten werden. Das Dichlor-Imipramin z. B. ist schon annähernd wirkungslos (16).

Auf welchen Mechanismen die quantitativen Differenzen bei verschiedenen substituierten Derivaten beruhen, konnte bisher noch nicht befriedigend geklärt werden. Bei den Halogen-substituierten Verbindungen ist an eine zunehmende Polarisierung des Moleküls zu denken; bei den Acylverbindungen spielt wahrscheinlich die Relation zwischen hydrophobem und hydrophilem Molekülteil eine ausschlaggebende Rolle (54).

3. Das Grund-Ringgerüst

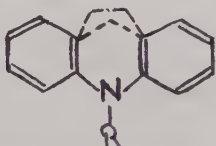
Zu den wichtigsten Wirkungsmodifizierungen der tricyclischen Psychopharmaka gelangte man durch Abwandlungen des Grund-Ringgerüsts im Phenothiazin-Molekül. Zunächst entstand das Imipramin durch Austausch des Schwefelatoms im Phenothiazin-Ring gegen eine Äthylbrücke. Man war damals der Meinung, daß durch diese chemische Strukturänderung eine völlig neue Substanzklasse für die Pharmakopsychiatrie erschlossen worden sei. Den sog. Neuroleptika wurde nun das sog. Thymoleptikum Imipramin als prinzipiell anders wirkende Substanz gegenübergestellt. Diese Ansicht mußte jedoch bald revidiert werden, als man herausfand, daß es zwischen diesen beiden Substanzgruppen fließende Übergänge gibt.

Eine chemisch geringfügige Modifikation des Ringsystems hatte also zu einer wesentlichen Erweiterung des Indikationsbereiches der tricyclischen Psychopharmaka geführt. War das nun ein Zufall, oder verbarg sich ein kausaler Zusammenhang dahinter?

a) In den ersten Untersuchungen beschränkte man sich auf die vergleichende Betrachtung von Strukturformeln in zweidimensionaler Darstellung. Dieses Vorgehen mußte jedoch unbefriedigend sein, da die konventionelle Schreibart von Strukturformeln des öfteren chemische Verwandtschaften verschleiert oder vortäuscht. - Erst als man auf den Vergleich dreidimensionaler Molekül-Modelle überging, konnte man den grundlegenden unterschied zwischen den vorwiegend erregungsdämpfenden Neuroleptika und den vorwiegend stimmungsaufhellenden Thymoleptika zeigen (16, 54, 97) :

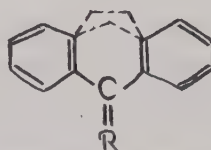
Bei den Neuroleptika liegen die drei Ringe des Grundgerüsts mehr oder weniger starr in einer Ebene; während sie bei den thymoleptika verdreht und zugleich verwinkelt sind! BENTZ, HIPPIUS, PÖLDINGER und STACH (16) wiesen nach, daß das Ausmaß der Verdrehung und Verwinkelung in der Reihe Phenothiazin - Iminostilben - Iminodibenzyl (siehe unten) zunimmt, und damit der Zunahme der antidepressiven Wirkung parallel läuft.

b) Weiterhin ist von Bedeutung, ob im Zentralring an der Ansatzstelle der Seitenkette ein C-Atom oder ein N-Atom sitzt. Alle bisher bekannten Thymoleptika kann man nach diesem Gesichtspunkt entweder unter die Gruppe der Diphenylamin- oder die der Diphenylmethan-Derivate subsummieren:



Diphenylamin-Reihe

1. Dibenzazepine
 - a) Iminodibenzyle
 - b) Iminostilbene
2. Dibenzodiazepine



Diphenylmethan-Reihe

1. Dibenzocycloheptene
 - a) Dibenzocycloheptadiene
 - b) Dibenzocycloheptatriene
2. Dihydroanthracene

Vergleicht man die bekanntesten Vertreter beider Reihen, das Imipramin einerseits (ein Iminodibenzyl-Derivat) und das Amitriptylin andererseits (ein Dibenzocycloheptadien-Der.) so stellt man fest, daß der Übergang vom Diphenylamin-Derivat zum Diphenylmethan-Derivat eine Abschwächung der antidepressiven Wirkung, eine Akzentuierung der an sich schwachen neuroleptischen Wirkung und eine Verstärkung des akut-dämpfenden Effekts zur Folge hat.

A U F G A B E N S T E L L U N G

Dem Autor wurden folgende Aufgaben gestellt:

1. die von einer großen pharmazeutischen Herstellerfirma mit einem neuentwickelten tricyclischen Psychopharmakon durchgeführten a) toxikologischen und b) pharmakologischen Tierversuche auszuwerten.

Dabei sollten erste Einblicke in den Wirkungsmechanismus der neuen Substanz, und wichtige Anhaltspunkte für die im Anschluß daran durchzuführende klinische Vorprüfung gewonnen werden.

2. im Rahmen der klinischen Vorprüfung eine kurzdauernde Verträglichkeitsprüfung mit dem neuen Psychopharmakon in einem Kreiskrankenhaus mittlerer Größe in der Nähe einer Universitätsstadt zu planen und durchzuführen.

Gemäß den Hinweisen von ZBINDEN et al. (111, 112, 113, 114) für das Prüfungsprogramm von "pilot studies" waren die wichtigsten toxikologischen Untersuchungen an Versuchspersonen durchzuführen. Die dabei gefundenen Ergebnisse sollten eine ausreichende Grundlage für die weitere klinische Prüfung des Medikamentes bilden.

Die unter 1. angeführten Tierversuche entsprachen den von BUDAY u. MARTIN (21) aufgestellten Richtlinien. Da das neu synthetisierte Pharmakon sich aufgrund dieser Tierversuche als vielversprechend gezeigt hatte, konnte es der klinischen Testung zugeführt werden. Dabei hat als erstes eine orientierende Untersuchung auf Verträglichkeit, die "klinische Vorprüfung" zu erfolgen (40, 105). Peroral kann die Verträglichkeit laut GSELL (42) nur beim Menschen eindeutig getestet werden.

Die ständig steigende Zahl von Arzneimittelprüfungen am Menschen kann seit einigen Jahren von den Universitätskliniken und -polikliniken allein sowohl kapazitäts- als auch kostenmäßig nicht mehr bewältigt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin sah sich deshalb gezwungen, in ihren 1965 herausgegebenen "Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln" es als notwendig zu bezeichnen, daß auch die Träger anderer geeigneter Krankenanstalten angehalten werden, derartige Untersuchungen personell und apparativ zu fördern (101).

D A S P R Ü F U N G S P R Ä P A R A T

Das Prüfungspräparat stellt ein neu synthetisiertes Pharmakon aus der Arzneimittelgruppe der tricyclischen Antidepressiva dar. Es weist das für diese Substanzgruppe typische chemische Grundgerüst auf: zwei Benzolringe, die durch einen dritten dazwischenliegenden Ring zu einem konjugierten Dreiringsystem verbunden sind, eine ~~basische~~ Seitenkette, die an einem N-Atom des zentral gelegenen Ringes ansetzt, und schließlich ein Ringsubstituent in 3-Stellung.

Das Präparat stellt ein Dibenzazepin-Derivat dar, gehört also der Diphenylamin-Reihe an (vgl. Einleitung S. 12 !). Aufgrund der in der Einleitung wiedergegebenen, von mehreren Autoren aufgestellten Regeln bezüglich der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Wirkung der tricyclischen Psychopharmaka, läßt die Substanz eine starke depressionslösend-stimmungsaufhellende und eine nur sehr schwache oder ganz fehlende neuroleptische Wirkungskomponente erwarten (vgl. S. 8 ff). Im KIELHOLZ-Schema (s. S. 8) wäre das Präparat dann in der Nähe des Imipramins einzuordnen.

Das neu synthetisierte Pharmakon erhielt von der Herstellerfirma die Code-Nummer "OI '7'", eine Bezeichnung, der ich mich der Einfachheit halber bei der folgenden Beschreibung der Tierversuche bedienen werde. - Eine internationale Kurzbezeichnung und ein Handelsname wurden der Substanz noch nicht zugewiesen.

Das Präparat stand in Form von gepreßten Tabletten zur Verfügung, die bei den Tierversuchen zerkleinert und dem Futter beigemischt wurden.

TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

AN TIEREN

1. VIERMONATIGE ORALE VERABREICHUNG VON OI '77 AN HUNDE

Aufgabenstellung:

Diese Versuchsreihe sollte darüber Aufschluß geben, ob die tägliche orale Verabreichung von OI '77 in verschiedenen hoher Dosierung irgendwelche systemtoxischen Begleitwirkungen hervorrufen kann. Besonderes Interesse galt hierbei eventuellen lebertoxischen Erscheinungen.

Dem Versuch wurden 12 männliche und 12 weibliche Stöberhunde ⁺ unterworfen. Das Körpergewicht der Tiere bewegte sich zwischen 11 und 17 kg.

Versuchsablauf:

1. Die Hunde waren einzeln in zentralgeneizten Hütten untergebracht, die einen Zugang zu einem gemeinsamen Auslauf hatten. Die Tiere durften beliebig fressen und Wasser trinken. - Sie wurden für den Versuch aufs Geradewohl in 4 Gruppen eingeteilt, von denen jede aus 3 Männchen und 3 Weibchen bestand.

Die orale Verabreichung der Tabletten erfolgte zweimal am Tag nach folgendem Dosierungsschema:

Gruppe:	Tagesdosis:
1	2 x Placebo
2	2 x 2.5 mg / kg Körpergewicht
3	2 x 10 mg / "
4	2 x 30 mg / "

2. Alle Tiere wurden jeden Tag, besonders unmittelbar nach Verabreichung des Mittels, genauestens auf irgendwelche Unverträglichkeitserscheinungen des Präparates hin beobachtet. Einmal in der Woche wurde an jedem Hund eine gründliche inter-nistische Untersuchung vorgenommen.

Veränderungen des Körpergewichts wurden durch wöchentliche Messungen registriert. Außerdem wurde die tägliche Nahrungsaufnahme festgehalten.

3. Laboruntersuchungen fanden vor dem Versuch, nach der 2., 4., 8., 12. und 14. Woche und nach Beendigung des Versuches statt. Sie umfassen:

Hämatologie: Hb, Hämatokrit, Erythrozyten- u. Leukozytenzahl, Differential-Blutbild, Blutkörperchensenkung, Gerinnungsstatus (Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit)

Blut-Biochemie: Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), alkal. Phosphatase, Bilirubin, Blutzucker, Glucose-Belastungs-Test, Harnstoff-N, Natrium, Kalium, Bromsulphalein-Ausscheidungs-test

Urinstatus: pH-Wert, spezifisches Gewicht, Farbe, Aussehen, Gehalt an reduzierenden Substanzen und Eiweiß, Sediment

4. Die drei Weibchen der 4. Gruppe gingen bereits im Laufe der ersten 5 Versuchswochen ein.

Von den Gruppen 1, 2 und 3 wurden je ein Männchen und ein Weibchen, von der 4. Gruppe ein Männchen bereits nach dem 3. Monat geopfert. Die restlichen Hunde wurden nach Beendigung des Versuchs getötet.

Alle Tiere wurden seziiert und sorgfältig auf makroskopisch-pathologische Veränderungen untersucht.

Das Gewicht folgender Organe wurde gemessen: Leber, Milz, Thymus, Herz, Nieren, Schilddrüsen, Nebennieren, Hypophyse, Uterus, Ovarien, Testes, Epididymes, Prostata, Gehirn.

Alle diese Organe wurden histologisch untersucht; das gleiche geschah mit weiteren Organen wie Lunge, Trachea, Aorta, Speicheldrüsen, Ösophagus, Magen, Pankreas, Darm, Gallenblase, Vagina, Mamma, Lymphknoten, Skelettmuskulatur, Sternum, Rückenmark und Auge.

Ergebnisse:

1. Die tägliche Beobachtung der Tiere ergab folgendes:

Gruppe 1 (Placebo): unauffällig

Gruppe 2 (niedrige Dosierung): unauffällig

Gruppe 3 (mittlere Dosierung):

Nur in den ersten 4 Wochen des Experiments zeigten einige Hunde dieser Gruppe gelegentliches Erbrechen und Muskelschwäche.

Gruppe 4 (höchste Dosierung):

Bei den Tieren dieser Gruppe wurden folgende Symptome beobachtet:

Nausea; Erbrechen entweder sofort nach der Verabreichung des Präparates oder 30 - 90 Minuten später;

Muskelschwäche; tonisch-klonische Krämpfe; Stereotypien; unkoordinierte Bewegungen; Desorientiertheit.

Diese Symptome waren bei den weiblichen Tieren deutlicher ausgeprägt als bei den männlichen. - Die Häufigkeit des Auftretens dieser Symptome und ihre Intensität nahm in der zweiten Hälfte des Versuches merklich ab.

2. In Gruppe 3 zeigten die weiblichen Tiere eine Gewichtsabnahme. In Gruppe 4 war bei beiden Geschlechtern ein Gewichtsverlust festzustellen, der bei den weiblichen Tieren jedoch stärker ausgeprägt war.

Die Nahrungsaufnahme zeigte im Vergleich mit der Placebogruppe nur bei den Tieren der Gruppe 4 ein deutliches Defizit. Auch hier war das weibliche Geschlecht stärker betroffen.

3. Blutstatus:

Bei 2 weibl. Tieren der höchsten Dosierungsstufe konnte eine Zunahme des Hämoglobingehalts, des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl festgestellt werden. Alle anderen hämatologischen Parameter einschließlich der Blutgerinnung hielten sich innerhalb der physiologischen Variationsbreite.

Blut-Biochemie:

Gruppe 1 (Placebo): normale Werte

Gruppe 2: bei einem männl. Tier ein leichter Anstieg der alkal. Phosphatase nach der 2. Woche, und der GOT nach der 12. Woche;

bei einem anderen männl. Tier ein deutlicher Anstieg der GPT nach der 12. Woche.

Bei allen Tieren dieser Gruppe normalisierten sich die blut-biochemischen Werte bis zum Ende des Versuches wieder völlig; in Übereinstimmung damit konnte auch histologisch bei keinem dieser Tiere eine Leberschädigung festgestellt werden.

Gruppe 3: Erhöhte Transaminasen-Werte bei 1 männl. Tier; Anstieg der alkal. Phosphatase bei 2 männl. Tieren; Erhöhte GPT-Werte bei 2 weiblichen Tieren; alkalische Phosphatase bei allen weiblichen Hunden erhöht.

Gruppe 4: Bei allen Tieren dieser Gruppe konnten erhöhte Werte sowohl für die Transaminasen, als auch für die alkal. Phosphatase gefunden werden!

Die Bilirubin-Werte blieben bei allen Tieren innerhalb des Normalbereichs.

Alle weiteren blut-biochemischen Werte (Harnstoff-N, Elektrolyte, Blutzucker, Glucose-Belastungs-Test, Bromsulphalein-Retention) hielten sich innerhalb der normalen Variationsbreite.

Urinstatus:

Bei 1 männl. Tier der Gruppe 4 reagierte nach der 8. Woche der Urin positiv auf Bilirubin. Die übrigen Parameter der Urinanalyse waren durchwegs normal bei den männlichen Hunden.

Bei den weiblichen Tieren der Gruppe 4, also der höchsten Dosierungsstufe war der Urin dunkel verfärbt, getrübt, und ergab eine positive Reaktion auf Albumin, Zucker und Bilirubin. Der pH-Wert und das spezifische Gewicht blieben dabei normal.

4. Pathologie:

Organgewicht:

Bei allen mit dem Medikament behandelten Tieren war gegenüber den mit Placebo gefütterten Tieren eine deutlich dosisabhängige Abnahme des Milz-Gewichtes zu verzeichnen.

Außerdem sank bei den meisten Hunden der beiden höheren Dosierungsstufen das Thymus-Gewicht signifikant ab.

Das Lebergewicht zeigte bei allen mit "OI 77" behandelten männl. Tieren im Vergleich zu der Placebo-Gruppe deutlich höhere Werte; wobei auch hier eine gewisse Dosisabhängigkeit bestand. Bei den weiblichen Tieren war diese Zunahme des Lebergewichtes nicht festzustellen.

Makroskopische Organveränderungen:

Bei der Autopsie am Ende des Versuches zeigte sich bei fast allen Tieren der Gruppen 3 und 4 eine deutlich vergrößerte, grau-gelb verfärbte Leber mit fein-granulierter Oberfläche.

Histologie:

Bei einigen Hunden aus allen 4 Gruppen wurden Anzeichen einer chronischen interstitiellen Pneumonie gefunden. Außerdem zeigten mehrere Tiere eine subcapsuläre, subakute interstitielle Nephritis.

Histologische Leberbefunde:

Gruppe 1: ohne pathologischen Befund

Gruppe 2: ohne pathologischen Befund

Gruppe 3: Zahlreiche hypertrophierte Hepatozyten; daraus resultierend eine Auflockerung der architektonischen Struktur der Leberzellbälkchen; Gallepigment-Einlagerungen in einigen hypertrophierten Hepatozyten und auch in einigen KUPFFER-zellen.

Diese Veränderungen waren bei den weiblichen Tieren stärker ausgeprägt als bei den männlichen.

Gruppe 4: Diffuse Hypertrophie und Dissoziation der Leberzellen; zahlreiche eosinophile Nucleoli im Zytoplasma der hypertrophierten Leberzellen; intracytoplasmatisches Gallepigment sowohl in Hepatozyten als auch in einigen KUPFFER-zellen. tropfenförmige Glykogenablagerungen in zahlreichen Hepatozyten;

Bei den bereits am 27., 34. und 35. tag eingegangenen drei weiblichen Tieren der höchsten Dosierungsstufe waren die oben geschilderten histologischen Leberbefunde in verstärkter Form zu erheben. Darüberhinaus zeigten einige Hepatozyten bereits eine fettige Degeneration. Dieser Leberschaden hatte sein Äquivalent in den in den letzten Lebenswochen der drei Tiere abnorm hohen Werte der GOT, GPT und alkal. Phosphatase.

Die histologische Untersuchung der übrigen Organe ergab keinen auffälligeren pathologischen Befund.

Diskussion der Ergebnisse:

Der Tod der drei weiblichen Tiere der höchsten Dosierungsstufe (2 x 30 mg/kg Kö.gew.) während der ersten 5 Wochen des Experiments muß der toxischen Wirkung des Mittels auf das Lebergewebe zugeschrieben werden.

Die histologische Untersuchung der Leber der drei Hündinnen ergab eine hochgradige Hypertrophie der Hepatozyten und eine intracytoplasmatische Anreicherung von Gallenfarbstoff. Eines dieser Tiere zeigte einen klinisch verifizierbaren Ikterus. Die Leberschädigung wurde schon nach der 2. Woche durch erhöhte Werte für GOT, GPT und alkal. Phosphatase angezeigt.

Infolge des ständigen Erbrechens litten diese drei Tiere an einer Dehydratation, die sich in einer erhöhten Blutviskosität und in einer Abnahme des Hautturgors manifestierte.

Die sich aus dem Leberschaden ergebenden Verdauungs- und Stoffwechselstörungen, sowie die Dehydratation und ihre Folgen, führten schließlich - verbunden mit stark herabgesetzter Nahrungsaufnahme und rapidem Gewichtsverlust - zum Tod dieser drei weiblichen Tiere.

Die männlichen Tiere der höchsten Dosierungsstufe, die nach dem 3. Monat des Versuches getötet wurden, wiesen einen ähnlich schwerwiegenden Leberschaden auf. Daß dieser jedoch nicht so schnell den Tod der Tiere nach sich zog, läßt darauf schließen, daß "OI 77" für die Leber weiblicher Tiere in stärkerem Maße toxisch wirkt als für die männlicher Tiere. Auch bei den männlichen Hunden manifestierte sich der Leberschaden in erhöhten Werten der Transaminasen und der alkal. Phosphatase.

Die Tiere der mittleren Dosierungsstufe zeigten bei der histologischen Leberuntersuchung ebenfalls eine Hypertrophie der Hepatozyten und eine Auflockerung der architektonischen Organstruktur, wenn auch in weit schwächerem Ausmaß. Auch diesen Veränderungen lief ein Anstieg der Transaminasen und der alkal. Phosphatase parallel.

Die histologischen Befunde, die - außer an der Leber - noch an ein paar anderen Organen beobachtet werden konnten, stehen in keiner Beziehung zu der Einnahme des Mittels.

Die bei den Hunden der Gruppe 4 beobachteten Symptome, wie Erbrechen und Muskelschwäche, die bei den weiblichen Tieren stärker ausgeprägt waren als bei den männlichen, müssen als eine Folge der Verabreichung des Mittels betrachtet werden. Die Tatsache, daß Häufigkeit und Intensität dieser Symptome gegen Ende des Experiments abnahmen, muß mit einem Gewöhnungseffekt interpretiert werden.

Das etwa 1 Stunde nach der Verabreichung des Mittels auftretende Erbrechen muß einem direkten Einfluß des Präparates zugeschrieben werden. Bei der Nausea und dem Erbrechen unmittelbar nach der Aufnahme des Mittels dürfte es sich demgegenüber um einen psychischen Effekt handeln. Diese Annahme wurde durch folgenden kleinen Zusatzversuch erhärtet: Einem Tier der höchsten Dosierungsstufe wurde eine Placebo-Tablette verabreicht, und es begann sofort zu erbrechen. Später gab man ihm eine Tablette der höchsten Dosis, und das Erbrechen erfolgte genau 1 Stunde später!

Die Abnahme des Körpergewichts, die besonders bei den Hunden der Gruppe 4 beobachtet wurde, dürfte einerseits durch die verminderte Nahrungsaufnahme, andererseits durch die aus der Leberschädigung resultierenden Verdauungs- und Stoffwechselstörungen bedingt sein.

2. DREIWÖCHIGE HOCHDOSIERTE ORALE VERABREICHUNG VON "OI 77" AN RATTEN

Aufgabenstellung:

Zweck dieses Experimentes war es,

1. die von Ratten maximal tolerierte Dosis von "OI 77" zu ermitteln
2. die bei einer dreiwöchigen täglichen Verabreichung hoher Dosen dieser Substanz auftretenden toxischen Wirkungen, insbesondere auf das Lebergewebe, zu erfassen.

Für diesen Versuch wurden 30 Ratten, 15 männliche und 15 weibliche, verwendet. Ihr Körpergewicht variierte zwischen 170 und 213 Gramm bei den weiblichen und zwischen 197 und 254 Gramm bei den männlichen Ratten.

Versuchsaufbau:

1. Die Tiere waren einzeln in rostfreien Stahlkäfigen innerhalb eines Raumes von konstanter Temperatur und Luftfeuchtigkeit untergebracht. Sie durften jederzeit nach Belieben fressen und Wasser trinken.

Die Ratten wurden willkürlich in 3 Gruppen eingeteilt, jede Gruppe aus 5 männlichen und 5 weiblichen Tieren bestehend. Das Versuchspräparat wurde den Ratten zweimal am Tag in Form einer Suspension nach folgendem Dosierungsschema einge-
flößt:

Gruppe I : Placebo-Suspension

Gruppe II : 2 x 50 mg/kg Körpergewicht

Gruppe III: 2 x 100 mg/ "

2. Jede einzelne Ratte wurde täglich genau auf irgendwelche Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet. Das Körpergewicht wurde zweimal in der Woche bestimmt.
3. Die Laboruntersuchungen, die vor und unmittelbar nach der Versuchsperiode vorgenommen wurden, erstreckten sich auf:
Hämatologie: Hb, Hämatokrit, rotes und weißes Blutbild,
Differential-Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit,
Gerinnungsstatus

Blut-Biochemie: GOT, GPT, Blutzucker, Harnstoff-N

Urinstatus: pH-Wert, spezif. Gewicht, Farbe u. Aussehen, reduzierende Substanzen, Eiweiß, Sediment

4. Am Ende der 3. Versuchswoche wurde bei allen Ratten eine Autopsie vorgenommen. Auch die im Laufe des Experimentes verendeten Tiere wurden autoptisch untersucht.

Von folgenden Organen wurde das Gewicht gemessen: Leber, Nieren, Milz, Herz, Thymus, Ovarien, testes, Nebennoden, ventrale Prostata und Samenblasen.

Histologisch wurde nur das Lebergewebe jeder Ratte untersucht.

Mortalität:

1 männliches Tier der Gruppe II, sowie 3 männliche und 1 weibliche Ratte der Gruppe III verendeten plötzlich am 6., 7., 8., 9. und 11. Tag des Experimentes.

Als Todesursache wurde eine Aspirations-Pneumonie gefunden, die durch ein versehentliches Einbringen von Teilen der Suspension in die Trachea verursacht wurde.

Ergebnisse:

1. Klinische Beobachtung der Tiere:

Es wurden keinerlei auffällige klinische Symptome oder verhaltensmäßige Anomalien beobachtet.

2. Körpergewicht:

In der ersten Woche nahm das Gewicht aller mit dem Mittel behandelten Tiere deutlich ab. Die zweite Woche führte jedoch dann bei allen Ratten einschließlich der Placebo-Gruppe zu einer Gewichtszunahme.

Das Körpergewicht am Ende des Experiments lag bei allen mit dem Präparat behandelten männlichen Tieren höher als das zu Beginn gemessene; allerdings war der Gewichtszuwachs deutlich geringer als bei den Tieren der Placebo-Gruppe. Die weiblichen Tiere wiesen jedoch alle am Ende des Versuchs ein geringeres Gewicht als eingangs auf.

Leider wurde bei dieser Versuchsreihe die tägliche Nahrungsaufnahme der Tiere nicht festgehalten.

3. Laboruntersuchungen:

Hämatologie: alle Parameter blieben normal

Blut-Biochemie:

GOT: 2 männliche und 1 weibliche Ratte der Gruppe II, sowie 3 weibliche Ratten der Gruppe III zeigten deutlich höhere Werte als die Placebo-Gruppe

GPT: Bei 3 weiblichen Tieren der Gruppe III wurden erhöhte Werte gemessen

Blutzucker: Bei fast allen mit "OI 77" behandelten Tieren sanken die Werte zum Ende des Versuchs hin ab.

Urinstatus: kein auffälliger Befund

4. Pathologie:

Organgewicht:

Im Vergleich mit den Organen der Placebo-Ratten zeigte bei den Ratten der Gruppen II und III nur die Leber einen signifikanten Gewichtsunterschied:

Bei den Männchen lagen die Durchschnittswerte für das Lebergewicht bei der Autopsie am Ende der Versuchsreihe in der Gruppe II um 24 %, in der Gruppe III um 72 % höher als in der Placebo-Gruppe.

Bei den Weibchen stiegen die Werte in der Gruppe II um 26 %, in der Gruppe III um 46 %.

Makroskopische Organveränderungen:

Bei den meisten Ratten der Gruppe III war die Leber vergrößert, zeigte eine diffuse grau-gelbe Verfärbung und eine fein granulierte Oberfläche. Diese Befunde waren in schwächer ausgeprägter Form auch bei den Tieren der Gruppe II zu erheben.

Die übrigen Organe wiesen keine auffälligen Veränderungen auf.

Histopathologische Leberbefunde:

Gruppe I : ohne patholog. Befund (Placebo)

Gruppe II : (2 x 50 mg/kg KÖ.gew./Tag)

Bei allen männlichen Ratten dieser Gruppe, einschließlich der am 7. Tag verendeten, zeigte die Leber eine mäßige diffuse Hypertrophie der Hepatozyten in den zentralen und intermediären Bereichen der Leberläppchen. Die hypertrophierten Hepatozyten waren überwiegend mehrkernig und wiesen ein fein eosinophil granuliertes Zytoplasma auf.

Bei 4 von diesen fünf Ratten war eine leichte bis mäßige Gallengangsproliferation festzustellen.

Die weiblichen Ratten zeigten die gleichen histologischen Leberveränderungen, jedoch war die Gallengangsproliferation viel stärker ausgeprägt.

Gruppe III: (2 x 100 mg/kg KÖ.gew./Tag)

Bei allen männlichen Ratten, einschließlich der drei am 6., 9. bzw. 11. Tag verendeten, zeigte die Leber eine exzessive diffuse Hypertrophie der Hepatozyten. Diese waren meist mehrkernig; einige Kerne enthielten große Nucleoli. Das Zytoplasma wies feine eosinophile Granula und teilweise kleine Vesikeln auf.

Eine mäßige Gallengangsproliferation war bei allen fünf männlichen Tieren dieser Gruppe festzustellen.

Die weiblichen Ratten, einschließlich der einen am 8. Tag verendeten, zeigten dieselben Befunde. Darüberhinaus war bei drei der vier bis zum Ende des Versuchs am Leben gebliebenen weiblichen Ratten eine exzessive Gallengangswucherung festzustellen.

Diskussion der Ergebnisse:

Die fünf vorzeitig verendeten Tiere starben an einer Bronchopneumonie infolge einer versehentlichen Aspiration von kleinen Mengen der verabreichten Suspension. Diese Vorfälle ereigneten sich eigenartigerweise nur bei Ratten der Gruppen II und III, aber bei keiner einzigen Ratte aus der Placebo-Gruppe. Um herauszufinden, ob diesem Phänomen ein kausaler Zusammenhang zugrunde liegt, wurden in einem Zusatzversuch mehreren Ratten minimale Mengen einer die Prüfungssubstanz enthaltenden Suspension in die Trachea eingeführt. Alle diese Ratten bekamen eine Bronchopneumonie. - Dann wurden anderen Ratten die gleichen Mengen einer Placebo-Suspension in die oberen Luftwege eingebracht; aber hier konnten in keinem einzigen Fall Entzündungserscheinungen an der Lunge festgestellt werden. - Die Prüfungssubstanz "OI 77" muß also einen spezifischen Reiz auf das Lungengewebe ausgeübt haben, dem eine Entzündungsreaktion folgte.

In der ersten Woche des Experiments kam es bei den mit "OI 77" behandelten Ratten (Gruppe II u. III) zu einer deutlichen Abnahme des Körpergewichts. Leider wurde die tägliche Nahrungsaufnahme der Versuchstiere nicht quantitativ festgehalten. Es ist jedoch aus einem ähnlichen Versuch mit der gleichen Substanz bekannt, daß die Nahrungsaufnahme der Tiere bei einer Dosierung und Applikationsart wie der hier verwendeten, absinkt. Demzufolge muß der Gewichtsverlust als Folge einer verminderten Nahrungsaufnahme angesehen werden.

Die durch die Substanz hervorgerufenen Leberschäden zeigten sich dosisabhängig: Sowohl die Hypertrophie der Hepatozyten, als auch die Gallengangsproliferationen nahmen bei der Gruppe III (2 x 100 mg/kg Kö.gew./Tag) ein deutlich stärkeres Ausmaß an als bei der Gruppe II (2 x 50 mg/kg Kö.gew./Tag). Der toxische Einfluß der Prüfungssubstanz auf das Lebergewebe scheint bei den weiblichen Versuchstieren stärker ausgeprägt zu sein, als bei den männlichen.

Die Zunahme des Lebergewichts ist der massiven Hypertrophie der Hepatozyten zuzuschreiben.

Aus der histologischen Untersuchung der Leber der spontan verendeten Tiere kann geschlossen werden, daß die Leberzellschädigung schon nach einer 5tägigen Medikation eingetreten war.

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN TIEREN

PROBLEMATIK:

Nicht die Pharmakologen, sondern die Kliniker waren es, die erstmalig die antidepressive Wirkung von gewissen chemischen Verbindungen entdeckten (99). Als 1952 das Chlorpromazin der klinischen Prüfung unterworfen wurde, lagen noch keine pharmakologischen Ergebnisse vor, die einen klaren Rückschluß auf eine psychotrope Wirksamkeit erlaubt hätten. Bei der Einführung des Imipramin einige Jahre danach lagen die gleichen Verhältnisse vor. Erst später, als von diesem und jenem Präparat klinisch ein antipsychotischer oder antidepressiver Effekt nachgewiesen werden konnte, sah man sich in der Lage, geeignete Testmethoden für die von einem neuen Präparat zu erwartenden psychotropen Wirkungen zu entwickeln.

Aber noch erweist sich die Pharmakologie bei der Prüfung neuentwickelter Psychopharmaka als letztlich unzulänglich. Sie sieht sich weitgehend gezwungen, der klinischen Prüfung den Vorrang zu lassen und den klinischen Ergebnissen hinternachzunknien. Und solange wir keine genauen, objektivierbaren Vorstellungen von der Pathogenese psychischer Störungen besitzen, wird sich diese Situation kaum ändern. Man kann sich ja auch nur schwer mit dem Gedanken vertraut machen, daß eines Tages Versuchstiere mit echten endogenen Psychosen der Forschung zur Verfügung stehen werden.

1. RESERPIN-ANTAGONISMUS

VORBEMERKUNG:

Seit einigen Jahren weiß man, daß eine längerdauernde Reserpin-Behandlung beim Menschen Symptome erzeugt, die stark an das klinische Krankheitsbild der endogenen Depression erinnern (99). Versuche an Mäusen (8, 30, '74, 80, 102) und an Ratten (30, 35, 37, '73) zeigten, daß die durch Reserpin hervorgerufenen Änderungen des Verhaltens der Tiere durch klinisch wirksame Antidepressiva rückgängig gemacht werden können.

Heute ist der Reserpin-Antagonismus, der erstmalig von GARATTINI (34) beschrieben wurde, ein allgemein anerkannter Parameter für die Prüfung der antidepressiven Eigenschaften einer Substanz. (99).

Als Kriterien für den - dann durch Antidepressiva aufzuhebenden - Reserpin-Effekt bieten sich an:

- die Katakalepsie (vgl. 30, 80)
- die Ptosis (vgl. 30, 37, 46, '73, '74, 80)
- die Hypothermie (vgl. 8, '74, 35)

Der tiermedizinische Begriff der Katakalepsie umfaßt folgende Symptomatik: Fehlen motorischer Aktivität, Einnahme und Beibehaltung abnormer Stellungen, Passivität gegenüber Gestößen- oder Geschobenwerden. Eine kataleptische Starre kann im Tierexperiment nicht nur durch Reserpin und verwandte Substanzen wie Tetrabenazin, sondern auch durch Bulbocapnin (30) und durch Neuroleptika vom Typ des Chlorpromazins (115) hervorgerufen werden. - Ein menschliches Äquivalent zur tierischen Katakalepsie findet sich im Krankheitsbild des Parkinsonismus.

Zu der Reserpin-induzierten Ptosis wäre zu sagen, daß ihr - wie man heute weiß - in der Hauptsache keine zentralen sondern rein periphere Mechanismen zugrunde liegen (33, 99).

Zu dem folgenden Versuch über den Antagonismus der Substanz "OI 77" gegen die Reserpin-Hypothermie muß noch erwähnt werden, daß dieser Test für Thymoleptika nicht spezifisch ist: auch Antihistaminika, Antiepileptika, Antiparkinson-Mittel, MAO-Hemmer, Analeptika und Stimulantien können einen signifikanten Schutz gegen die durch Reserpin hervorgerufene Hypothermie vermitteln.

VERSUCH: ANTAGONISMUS GEGEN RESERPIN-HYPOTHERMIE

Versuchsaufbau:

120 männliche Mäuse mit einem durchschnittlichen Gewicht von 20 Gramm wurden diesem Experiment unterworfen. Die Tiere waren für die Dauer des Versuchs in einem Raum von konstanter Temperatur (18°C.) untergebracht.

Die Mäuse wurden willkürlich in 5 Gruppen eingeteilt. Die perorale Vorbehandlung mit "OI 77" erfolgte gemäß nachstehendem Dosierungsschema:

- Gruppe 1 : Placebo-Suspension
- Gruppe 2 : Placebo-Suspension
- Gruppe 3 : 5 mg/kg Körpergewicht
- Gruppe 4 : 10 mg/kg Körpergewicht
- Gruppe 5 : 20 mg/kg Körpergewicht

1 Stunde nach der Verabreichung des Prüfungspräparates erhielten die Mäuse der Gruppen 2 - 5 eine intraperitoneale Injektion von 5 mg/kg Kö.gew. Reserpin. Die Tiere der Gruppe 1 erhielten eine Placebo-Injektion.

Ergebnisse:

Gruppe	Dosierung	Rektale Temperatur 2 Std nach Reserpin- Injekt. (Gruppenmittel)	prozentualer Schutz vor Hypothermie
1	Placebo ohne Reserpin	37.1	100
2	Placebo + Reserpin	30.4	0
3	5 mg/kg OI 77 + Reserpin	32.5	33
4	10 mg/kg OI 77 + Reserpin	34.1	60
5	20 mg/kg OI 77 + Reserpin	35.2	77

Diskussion:

Das zu prüfende Präparat weist peroral einen signifikanten dosisabhängigen Antagonismus gegen die durch Reserpin erzeugte Hypothermie auf.

Eine zu einem anderen Zeitpunkt durchgeführte subcutane Injektion des Mittels führte zu dem gleichen Ergebnis.

Unter den meistverwendeten Thymoleptika erwies sich in einem solchen Test das Desipramin als am weitaus wirksamsten.

2. VERSTÄRKUNG DER NORADRENALIN-WIRKUNG

VORBEMERKUNG:

SIGG (92) wies 1959 nach, daß der Einfluß von Noradrenalin sowohl auf den Blutdruck als auch auf die Nickhaut-Kontraktionen der Katze durch das Thymoleptikum Imipramin verstärkt werden kann. Diese erste Beobachtung des potenzierenden Effektes der Antidepressiva auf die Noradrenalin-, und in geringerem Ausmaß auch auf die Adrenalin-Wirkung fand in den folgenden Jahren ihre Bestätigung in zahlreichen Versuchen an Hunden (46), Katzen (45, 87, 100), Kaninchen (70) und Ratten (80). Das Auftreten einer Noradrenalin-Verstärkung wird seitdem allgemein als Hinweis auf eine mögliche antidepressive Wirkung einer Substanz gewertet (99).

In den Untersuchungen über die Catecholamin-potenzierende Wirkung der Antidepressiva wurden von den Autoren folgende Kriterien für die Noradrenalin-Effekte verwendet:

Blutdrucksteigerung (vgl. 92)

Nickhaut-Kontraktionen der Katze (79, 87, 92)

Kontraktilität isolierter Meerschweinchenohren (99)

Hyperthermie (70, 99)

Dem zentralen Mechanismus des Catecholamin-verstärkenden Effektes der Antidepressiva kam man erst auf die Spur, als es gelang, radioaktiv markiertes Noradrenalin direkt in das Ventrikelsystem zu injizieren; Es stellte sich heraus, daß Thymoleptika - nicht jedoch Neuroleptika vom Chlorpromazin-Typ - sowohl die Aufnahmefähigkeit als auch die Speicherkapazität des Gehirngewebes für Noradrenalin herabsetzen!

Neuere Untersuchungen über die Beeinflussung peripherer adrenerger Angriffspunkte ließen erkennen, daß die Thymoleptika nicht, wie vielfach angenommen, die Aufnahme der Catecholamine in die Speichergranula, sondern nur die Aufnahme dieser Substanzen aus dem extraneuronalen Raum in die Endstrukturen der adrenergen Nervenfasern - und damit ihre biologische Inaktivierung hemmen. Daraus resultiert dann zwangsläufig eine erhöhte noradrenalin-Konzentration und -Verweildauer an den adrenergen Rezeptoren. - Auf die NA-Ausschüttung und auf die NA-Synthese scheinen die Thymoleptika keinen Einfluß zu besitzen. (20, 99).

Neben den Thymoleptika verstärken auch Ganglienblocker, Guanethidin und Veratrum-Alkaloide die genannten NA-Effekte.

VERSUCH: VERSTÄRKUNG DES NORADRENALIN-EFFEKTS AUF DEN BLUTDRUCK

Versuchsaufbau:

Als Versuchstiere wurden Ratten verwendet. Nachdem die Tiere mit Äther betäubt und mit einem Trachealtubus versehen worden waren, zerstörte man ihnen das Gehirn mittels einer durch die Orbita hindurch eingeführten Nadel und schloß sie dann sofort an ein Beatmungsgerät an. Der Blutdruck der Versuchstiere wurde durch ein in die Carotis eingelegtes Hg-Manometer gemessen.

Durch einen Katheder in der Vena femoralis injizierte man nun steigende Dosen Noradrenalin. Es wurde diejenige Menge NA bestimmt, die nötig war, um einen Blutdruckanstieg um 50 mm Hg zu erzielen.

Daraufhin injizierte man verschiedenen Gruppen von Ratten unterschiedliche Dosen der Substanz "OI 77", und anderen Ratten zum Vergleich unterschiedliche Dosen von Imipramin. Nachdem dies geschehen war, wurde wiederum diejenige Menge Noradrenalin bestimmt, die nun bei den so vorbehandelten Tieren nötig war, um den Blutdruck auf einen um 50 mm Hg höheren Wert zu bringen.

Der verstärkungsfaktor errechnete sich aus dem Verhältnis der bei dem Kontrollversuch benötigten Menge NA zu der für den gleichen Blutdruckanstieg nach der Gabe des Medikaments benötigten Menge NA.

Ergebnisse:

Medikament	Dosis mg/kg i.v.	Verstärkungsfaktor
OI 77	0.1	1.4
	0.3	2.3
	1	2.7
	2	2.5
Imipramin	0.1	1.5
	0.3	1.8
	1	2.4
	3	2.9

Diskussion:

"OI 77" ist im Hinblick auf die Verstärkung des durch Noradrenalin induzierten Blutdruckanstieges in ähnlichem Ausmaß wirksam wie Imipramin.

3. ZENTRAL-SEDIERENDE WIRKUNG

VORBEMERKUNG:

Eine zentral-sedierende Wirkung läßt sich im Tierversuch an folgenden Parametern demonstrieren:

- Abnahme der spontanen Motilität (vgl. 30, 82, 92, 99, 100)
- Verstärkung der Barbituratwirkung (82)
- Antagonismus gegen zentral-erregende Stoffe (Amphetamin) (82,100)
- Hemmung der durch Analeptika (z.B. Pentetrazol) oder Elektroschock ausgelösten Krämpfe (100)
- Verringerung der Muskelkraft (82)

Die Abnahme der spontanen motorischen Aktivität stellt im Tierversuch die nach außen auffallendste Wirkung der bisher bekannten Antidepressiva dar. Sie nimmt mit steigender Dosis zu und ließ sich in allen daraufhin untersuchten Tierspezies nachweisen. Laut STILLE (100) ist die Dämpfung bei größeren Tierarten, z. B. der Katze, stärker als bei Mäusen und Ratten.

Die Tiere werden unter der Wirkung von Antidepressiva träge, ihre Bewegungen sind stark eingeschränkt. Die Erschlaffung geht jedoch auch in höchsten Dosen nie so weit wie beim Chlorpromazin.

Gerade an der zentral-sedierenden Wirkung läßt sich laut STILLE (100) ein grundsätzlicher Unterschied in den Wirkungsweisen der Thymoleptika und der Neuroleptika demonstrieren:

Die Thymoleptika führen bei gehemmter motorischer Aktivität häufig zu gesteigerter Erregbarkeit: Die Tiere piepsen bei Berührung, laufen davon und sind gelegentlich sogar aggressiv. Neuroleptika dagegen dämpfen stets motorische Aktivität und Erregbarkeit zugleich!

Unter den bekannten Thymoleptika besitzt das Trimeprimin (Stangyl^R) die stärkste dämpfende Wirkung. Es stent ja auch im KIELHOLZ-Schema (s. S.7) den Neuroleptika am nächsten. Im Ausmaß der zentral-sedierenden Wirkung folgen dann das Dibenzepin (Moveril^R), das Amitriptylin (Laroxyl^R), das Imipramin (Tofranil^R) und schließlich das Desipramin (Pertofran^R), das fast keinen dämpfenden Effekt mehr zeigt.

VERSUCH: DÄMPFUNG DER MOTORISCHEN AKTIVITÄT VON MÄUSEN

Versuchsaufbau:

Dieses Experiment sollte den Einfluß von "OI 77" auf die Lauf-Aktivität von Mäusen untersuchen.

Die Versuchsanordnung bestand aus acht kleinen Drahtnetz Käfigen, die frei an einer Stahlfeder hingen. In jedem Käfig war eine einzelne Maus untergebracht. Die Bewegungen der acht Tiere in den Käfigen führte zwangsläufig auch zu einer Bewegung der Käfige selbst; und die Stärke und Frequenz dieser Bewegungen wurde durch einen Auslenkungsschreiber aufgezeichnet. Die Ausschläge der Nadel wurden über elektrische Verstärker und Gleichrichter schließlich auf ein Arbeitsleistungs-Meßgerät (Watt-Meter) übertragen.

Diese Versuchsanordnung wurde nacheinander mit 3 Gruppen von je 8 Mäusen beschickt. Unmittelbar bevor die Tiere in die Käfige gebracht wurden, erhielten die der ersten Gruppe 10 mg/kg Kö.gew., diejenigen der zweiten Gruppe 30 mg/kg Kö.gew. "OI 77". Die Mäuse der dritten Gruppe dienten der Kontrolle; ihnen wurde lediglich ein Placebo injiziert. Die Injektionen erfolgten jeweils subcutan.

Die Bewegungen der Tiere wurden über einen Zeitraum von jeweils 56 Minuten gemessen.

Ergebnisse:

Die Aktivität der mit "OI 77" vorbehandelten Tiere wird in der nachfolgenden Tabelle als prozentuale Änderung im Vergleich mit der Aktivität der Kontrolltiere wiedergegeben.

Dosis "OI 77" mg/kg s.c.	Änderung der Aktivität in %
10	- 50
30	- 74

Diskussion:

Das Präparat "OI 77" zeigte in diesem Versuch einen ausgeprägten hemmenden Einfluß auf die motorische Aktivität; es scheint damit eine deutliche neuroleptische Komponente zu besitzen.

4. PERIPHERE ANTICHOLINERGE WIRKUNG

VORBEMERKUNG:

In der Klinik haben die peripheren atropinartigen Wirkungen der antidepressiven Pharmaka als therapeutisch unerwünschte Begleitwirkungen eine große Bedeutung erlangt.

Die am häufigsten beobachteten Begleitwirkungen dieser Art sind (55, 56, 62, 63, 84, 108) :

Mundtrockenheit
Schweißausbrüche
Akkomodationsstörungen
Tachykardien
Harnretention
Obstipation

Der Grad ihrer Ausprägung ist von Präparat zu Präparat sehr verschieden.

Eine interessante Feststellung machten BRIMBLECOMBE u. GREEN (19). Sie wiesen nach, daß durch die Demethylierung des Imipramins zu Desipramin und des Amitriptylins zu Nortriptylin eine deutliche Verringerung sowohl der peripheren als auch der zentralen anticholinergen Effekte erzielt werden kann.

Für die Untersuchung des Einflusses der Thymoleptika auf periphere cholinerge Mechanismen bedienten sich die einzelnen Autoren folgender Parameter (19, 30, 71, 79, 92) :

Kontraktion des M. sphincter pupillae (Miosis)
Verstärkte Salivation
Magenulcera nach Pylorusligatur infolge Hypersekretion
Kontraktilität isolierter Darmschlingen

Alle diese cholinergen Effekte werden durch die heute bekannten antidepressiv wirkenden Psychopharmaka in unterschiedlichem Maße gehemmt.

Zu den Untersuchungen über den Einfluß der Thymoleptika auf die Kontraktilität isolierter Darmschlingen wäre noch zu sagen, daß nicht nur die durch Acetylcholin ausgelöste, sondern auch die durch Serotonin oder Histamin hervorgerufene Darmkontraktur durch Imipramin-ähnliche Substanzen durchbrochen wird. Durch den nachstehend beschriebenen Versuch läßt sich somit nicht nur eine periphere anticholinerge Wirkung, sondern auch ein peripherer Serotonin- und Histamin-Antagonismus demonstrieren.

VERSUCH: HEMMUNG DER CHOLINERGEN SALIVATION

Versuchsaufbau:

90 Mäuse männlichen Geschlechts mit einen Durchschnittsgewicht von 20 Gramm wurden in 9 Dosierungsgruppen zu je 10 Mäusen eingeteilt. Alle Tiere anästhesierte man mit je 0.4 ml 9 %igem urethan intraperitoneal.

5 Minuten darauf injizierte man der 1. Gruppe (= Kontrollgruppe) eine Placebo-Lösung, den Gruppen 2 - 5 steigende Dosen des Prüfungspräparates "OI 77", und den restlichen 4 Gruppen die gleichen Dosen Imipramin zum Vergleich.

Nach 15 Minuten wurde jeder Maus 0.2 ml 0.02 %iges Pilocarpin subcutan eingespritzt.

Die Tiere wurden nun mit dem Kopf nach unten auf ein schräges Brett gelegt, das mit einem Bogen Filterpapier bespannt war. In den darauffolgenden 20 Minuten verschob man alle 5 Minuten die Mäuse etwas von ihrem Platz und markierte sofort den Umfang des jeweils auf dem Filterpapier hinterlassenen Speichelfleckes. Der Durchmesser der Flecke wurde dann hinterher planimetrisch ausgemessen.

Ergebnisse:

Substanz	Dosis mg/kg s.c.	Abnahme des Speichelflusses in %
OI 77	30	14
	44	46
	66	58
	100	54
Imipramin	30	64
	44	67
	66	78
	100	71

Diskussion:

Die Dosis, bei der eine 50 %ige Hemmung des Speichelflusses eintritt (= ED 50) beträgt, wie sich aus obigen Zahlen errechnen läßt, für OI 77 52 mg, für Imipramin 14 mg. Das Prüfungspräparat ist also fast 4mal schwächer wirksam als Imipramin. Im Vergleich mit Atropin besitzen jedoch beide Präparate eine verschwindend geringe anticholinerge Wirkung (ED 50 für Atropin: 0.02 mg/kg)!

5. ZENTRALE ANTICHOLINERGE WIRKUNG

VORBEMERKUNG:

Der zentrale anticholinerge Effekt der Antidepressiva ist seit langem Gegenstand zahlreicher Diskussionen (103). Die Bedeutung dieser Wirkungskomponente für die Klinik ist auch heute noch nicht geklärt. Besonders die Prager Schule vertritt die Meinung, daß die Wirksamkeit eines Antidepressivums weitgehend von seiner zentralen anticholinergen Aktivität bestimmt wird (14). Laut CAIRNCROSS et al. (24) sollen Imipramin-ähnliche Substanzen aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung den anscheinend mit einigen klinischen Formen der Depression ursächlich verknüpften exzessiven zentralen Parasympathicotonus herabsetzen.

In Tierversuchen bedient man sich bei der Prüfung der zentralen anticholinergen Wirkung entweder der durch Arecolin, Physostigmin oder Nikotin bedingten Aufwachreaktion im EEG; oder des durch Tremorin oder Oxotremorin hervorgerufenen Tremors.

Arecolin, Physostigmin und Nikotin bedingen eine Abflachung der corticalen Potentiale und eine Frequenzerhöhung im EEG und rufen dadurch die sog. "Aufwachreaktion" hervor. Die Schwelle für diese Reaktion wird durch die heute bekannten Antidepressiva angehoben.

Tremorin (= Dipyrrolidinobutin) und Oxotremorin erzeugen bei Versuchstieren einen an den Parkinsonismus erinnernden Zustand mit Tremor, Akinese und peripheren parasympathomimetischen Effekten. Als Antagonisten hierfür wirken außer den Anti-Parkinson-Mitteln auch die meisten der heute bekannten Antidepressiva (30, 46, 99, 104).'

VERSUCH: ANTAGONISMUS GEGEN DEN DURCH EIN PARASYMPATHOMIMETIKUM (TREMORIN) AUSGELOSTEN TREMOR

Versuchsaufbau:

70 Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 20 Gramm wurden in 7 Dosierungsgruppen zu je 10 Mäusen eingeteilt. Der ersten Gruppe wurde eine Kochsalzlösung, den nächsten drei Gruppen verschieden hohe Dosen "OI 77", und den letzten drei Gruppen zum Vergleich jeweils die gleichen Dosen Imipramin subcutan injiziert.

1 Stunde danach spritzte man jedem Tier 15 mg/kg Tremorin s.c. 15 Minuten später wurden die Mäuse auf einen Tremor hin beobachtet.

Ergebnisse:

Substanz	Dosis mg/kg s.c.	Anzahl der Tiere mit Tremor in %
physiol. NaCl-Lösung		95
OI 77	10	100
	20	95
	40	95
Imipramin	10	35
	20	55
	40	50

Diskussion:

Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, zeigt Imipramin einen deutlichen, aber nicht dosisabhängigen Hemm-Effekt auf den Tremor. "OI 77" jedoch erwies sich in diesem Experiment als völlig wirkungslos! Es scheint keine antagonistische Wirkung gegen zentrale parasymphatische Effekte zu besitzen.

In ähnlichen Untersuchungen hatte sich von den bekannten Thymoleptika das Amitriptylin als die in diesem Zusammenhang wirksamste Substanz herausgestellt.

5. ZENTRALER SEROTONIN-ANTAGONISMUS

VORBEMERKUNG:

Über die Rolle des Serotonins im Zentralnervensystem herrscht noch wenig Klarheit. So ist es auch noch nicht gelungen, den bei zahlreichen Psychopharmaka vermuteten serotonin-antagonistischen Effekt in Verbindung mit ihren psychotropen Wirkungsqualitäten zu bringen.

Von den durch Tryptamin, der Ausgangssubstanz des Serotonins, verursachten typischen Krämpfen nimmt man an, daß sie über zentrale Serotonin-Rezeptoren ausgelöst werden. Diese Krämpfe werden deshalb gewöhnlich bei der pharmakologischen Prüfung eines Präparates als Parameter für einen vermuteten zentralen Serotonin-Antagonismus verwendet.

Die Krämpfe können durch die bekannten Serotonin-Antagonisten (Methysergid, Cyproheptadin) gehemmt werden. Da man sich jedoch über die Spezifität dieser Substanzen genausowenig sicher ist, wie über die Art der Serotonin- oder Tryptamin-Rezeptoren im Gehirn, muß der Aussagekraft des nachstehenden Versuches mit einiger Skepsis begegnet werden.

VERSUCH: ANTAGONISMUS GEGENÜBER TRYPTAMIN-KRÄMPFEN

Versuchsaufbau:

Mehreren gleich großen Gruppen von ca. 100 Gramm schweren Ratten wurden je 10 bzw. 20 bzw. 40 mg/kg Körpergewicht der zu prüfenden Substanz "Ol 77", und anderen Gruppen von Ratten im Vergleich dazu die gleichen Dosen Imipramin subcutan injiziert. Eine Gruppe von Ratten fungierte als Kontrollgruppe; den Ratten dieser Gruppe wurde lediglich eine Placebo-Suspension eingespritzt.

Eine halbe Stunde später wurde jedem Tier eine krampfauslösende Dosis Tryptamin in die Schwanzvene infundiert. Die Dosis, bei der 50 % der Ratten krampfen, beträgt 5 mg/kg. In diesem Versuch wurden 10 mg/kg Kö.gew. verwendet. Bei dieser Dosis krampften bereits 95 % der Ratten aus der Kontrollgruppe (s. u.).

Jede einzelne Ratte wurde mindestens 5 Minuten lang genau beobachtet.

Ergebnisse:

Die durch tryptamin hervorgerufenen Krämpfe bestanden aus Klavierspieler-ähnlichen Zuckungen der Vorderpfoten, aus Abspreizen der Hinterbeine und aus Rückwärts-Gehbewegungen.

Den hemmenden Einfluß einerseits des Prüfungspräparates und andererseits des Imipramins auf diese Tryptamin-Effekte gibt die nachstehende Tabelle wieder:

Substanz	Dosis mg/kg s.c.	Anzahl der Tiere (in %) mit:		
		Klavierspiel- zuckungen	Abspreizen der Beine	Rückwärts- gehen
Placebo		95	53	22
Ol 77	10	57	0	0
	20	43	0	0
	40	0	0	0
Imipramin	10	72	22	15
	20	43	14	0
	40	14	0	0

Diskussion:

Innerhalb der Reihe der tricyclischen Antidepressiva hatte sich in ähnlichen Experimenten das Imipramin als wirksamste Substanz herausgestellt. Es wurde deshalb hier als Vergleichspräparat verwendet.

Das zu untersuchende Präparat "Ol 77" zeigte sich in diesem Versuch als noch erheblich stärker wirksam als Imipramin.

SCHLUSSBETRACHTUNG

Läßt sich aufgrund pharmakologischer Untersuchungen am Tier eine antidepressive Wirkung eines neuen Präparates qualitativ und quantitativ eindeutig vorhersagen?

STILLE (99) verglich die Ergebnisse seiner Tierversuche mit dem von KIELHOLZ (61, 62, 63) aufgrund klinischer Erfahrungen aufgestellten Schema (s. S. 7) und fand dabei sehr interessante Parallelen:

Innerhalb der Reihe der tricyclischen Antidepressiva läuft das Ausmaß der Hemmung der motorischen Aktivität bei Mäusen weitestgehend parallel mit dem Grad der Dämpfung der ängstlichen Erregung bei depressiven Patienten.

Weiterhin ist der im Tierversuch dargelegte Reserpin-Antagonismus eindeutig korreliert mit der klinisch beobachteten Antriebssteigerung.

Ein pharmakologisches Äquivalent zu der dritten von KIELHOLZ postulierten Wirkungskomponente der Antidepressiva, dem stimmungsaufhellenden Effekt, läßt sich aus den bisherigen im Tierversuch gewonnenen Ergebnissen noch nicht eindeutig ableiten. Aus den Berichten von K. HEINRICH (51) und auch anderer Autoren (24, 14, 19) zeichnet sich jedoch bereits eine Korrelation ab zwischen der stimmungsaufhellenden Komponente eines Thymoleptikums und dessen im Tierversuch nachgewiesenen anticholinergen Eigenschaften.

Damit wären das pharmakologische und das klinische Wirkungsspektrum der tricyclischen Antidepressiva weitgehend zur Deckung gebracht.

Ich möchte diesen Abschnitt beschließen mit einer Bemerkung von G. STILLE (99) über den Wert von Tierversuchen bei der Prüfung eines neuen antidepressiven Präparates:

"On the whole it is possible to say that animal experiments do permit conclusions and predictions of value to the clinic, especially when the elementary psychic functions drive, emotion, and consciousness are considered."

BEGLEITWIRKUNGEN DER MODERNEN

ANTIDEPRESSIVA

VORBEMERKUNG:

Die Einführung des Chlorpromazins im Jahre 1952 war der Ausgangspunkt für die sprunghafte Entwicklung der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie. Bei all ihren Vorzügen und Erfolgen darf jedoch nicht vergessen werden, daß dieser umwälzende Wandel in der Psychotherapie bis dahin nicht gekannte Behandlungsrisiken mit sich brachte. Es zeigte sich, daß das Chlorpromazin und alle in der Folgezeit untersuchten Psychopharmaka keineswegs nur einen therapeutisch gewünschten psychischen Effekt besitzen, sondern daß ihr Wirkungsspektrum durch eine große Zahl ganz verschiedener "somatischer" Wirkungsqualitäten charakterisiert ist. Viele dieser somatischen Effekte sind im Rahmen der Therapie unerwünscht, ja sie können ein solches Ausmaß annehmen, daß die Therapie abgebrochen werden muß. Diese "körperlichen Nebenwirkungen" der psychiatrischen Pharmakotherapie wurden daher in den letzten Jahren besonders ausgiebig untersucht.

Doch nicht nur aus praktischen, auch aus theoretisch-wissenschaftlichen Gründen wurde den somatischen Begleiteffekten besonderes Interesse gewidmet; denn sie können häufig als Ansatzpunkt für die Entdeckung des Wirkungsmechanismus der betreffenden Präparate dienen (55). Man steht inzwischen auf dem Standpunkt, daß die Effekte im somatischen Bereich meist in sehr enger Korrelation zu den therapeutisch erwünschten Wirkungen im psychischen Bereich stehen. Aus diesem Grunde sollte man auch den Terminus "Nebenwirkungen" verlassen und besser von "Begleitwirkungen" sprechen, die sich dann in therapeutisch erwünschte und therapeutisch unerwünschte aufteilen lassen. Therapeutisch unerwünscht können nicht nur die meisten somatischen Effekte, sondern auch bestimmte psychische Wirkungsqualitäten sein.

In den Veröffentlichungen über die Begleitwirkungen eines bestimmten Antidepressivums findet man bei den einzelnen Untersuchern stark divergierende Angaben über Art, Intensität und Häufigkeit dieser Erscheinungen. Für eine solche Diskrepanz der Daten gibt es laut HIPPIUS (56) verschiedene Gründe:

Erstens werden Begleitwirkungen beschrieben, die in der Häufigkeit ihres Auftretens im Promille-Bereich liegen. Die einzelnen Autoren verfügten jedoch jeweils nur über ein Krankengut von einigen hundert Fällen. Es ist daher ohne weiteres verständlich, daß nicht jeder Untersucher alle Begleitwirkungen an seinem Patientengut beobachten konnte.

Darüber hinaus beeinflussen Unterschiede in der Applikationsweise, in der Dosierung und in der Behandlungsdauer sowohl Qualität als auch Quantität der Begleitwirkungen. - Auch die Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes hinsichtlich des psychiatrischen Krankheitsbildes spielt eine Rolle. Und schließlich ist noch die Methodik des betreffenden Untersuchers bei der Feststellung der Häufigkeit von Begleitwirkungen von Bedeutung.

Diese komplizierten Zusammenhänge lassen es unmöglich erscheinen, eine komplette Übersicht über die Begleitwirkungen der Antidepressiva mit exakten Häufigkeitszahlen wiederzugeben. Und so möchte ich mich im folgenden darauf beschränken, einen kurzen Überblick über die in der Literatur beschriebenen therapeutisch unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Thymoleptika zu vermitteln.

Ein brauchbares Einteilungsschema dieser Begleitwirkungen gibt M.L. ALLERT (3) an: Er unterscheidet von der klinischen Symptomatik her drei Gruppen:

1. Extrapyramidale Symptome
2. Psychische Auffälligkeiten
3. Vegetative Störungen

EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE SYMPTOME

Es lassen sich hier vier typische Erscheinungsformen unterscheiden:

- a) das akinetische Syndrom
mit mimischer Verarmung, Gliederschwere
- b) das parakinetische Syndrom
mit "restless legs", Akathisie, Myoklonien und Blickkrämpfen
- c) das hypokinetische Syndrom
mit einförmigen Verhaltensweisen, die dem Parkinsonismus gleichen, wie vorgebeugte Körperhaltung, Hand-Finger-Tremor, Pillendreher-Phänomen, Hypersalivation
- d) das hyperkinetisch-dystone Syndrom
mit hauptsächlichem Befall der Gesichts-, Hals- und Schlundmuskulatur, woraus sich erschreckend aussehende dyston-torquierende, bizarre Gesichtsverziehungen und Kopfverdrehungen ergeben. Diese Erscheinungen sind im Grunde ungefährlich, können jedoch in seltenen Fällen (3) durch einen Spasmus der Atem- und Kehlkopfmuskulatur eine lebensbedrohende Gefahr darstellen.

(3, 5, 55, 56, 62, 81, 84, 91, 108)

PSYCHISCHE AUFFÄLLIGKEITEN

Inwieweit therapeutisch erwünschte und therapeutisch unerwünschte psychische Symptome der Pharmakopsychiatrie miteinander zusammenhängen, kann auch heute noch nicht im letzten entschieden werden. Gemäß HIPPIUS (56) ist es aber durchaus wahrscheinlich, daß die unerwünschten psychischen Wirkungen ihre Wurzeln in dem gleichen psychopathologischen Symptomenkomplex haben, der der therapeutisch erwünschten Wirkung auf die Psyche zugrundeliegt.

Den psychischen Begleitwirkungen ist eines gemeinsam: Sie sind fast ausschließlich flüchtiger Natur (3).

Gemäß M.L. ALLERT (3) kann man sie wie folgt differenzieren:

a) Bewußtseinsstörungen

mit den als eindrucksvollste psychische Wirkung imponierenden deliranten Syndromen

b) Wahrnehmungsstörungen

die ein schizophrenes Krankheitsbild vortäuschen können

c) Denkstörungen

im Sinne der Denkhemmung, der Zerfahrenheit, bis hin zu paranoiden Symptomen, die eine echte endogene Psychose nachahmen können

d) Symptomenprovokation:

Es ist bekannt, daß unter dem Einfluß von Thymoleptika latente psychische Symptome manifest, schon manifeste in ihrer graduellen Ausprägung verstärkt werden können.

(3, 5, 15, 55, 60, 82, 84, 108)

VEGETATIVE STÖRUNGEN

Während bei den Neuroleptika vom Typ des Chlorpromazins vor allem die extrapyramidal-motorischen Begleitphänomene Bedeutung erlangt haben, stehen bei den Thymoleptika vom Typ des Imipramins mehr die vegetativen Begleitwirkungen im Vordergrund.

Die Mehrzahl dieser Störungen des Vegetativums verläuft relativ harmlos. Die Erscheinungen werden vom Patienten zwar häufig subjektiv als lästig empfunden, sind jedoch nur flüchtiger Natur und stellen keinen Grund dar, die Therapie zu unterbrechen.

Andererseits ist auch schon eine nicht kleine Anzahl schwerwiegender vegetativer Entgleisungen beschrieben worden, die ein sofortiges Absetzen des Medikamentes und gezielte, evtl. lebensrettende Gegenmaßnahmen erforderlich machten. Man soll sich auch stets vor Augen halten, daß bereits therapiebedingte letale Komplikationen auftraten, wie z. B. zu spät erkannte Agranulozytosen, Kreislaufkollaps, anaphylaktischer Schock oder Lungenembolien nach Thrombophlebitis.

Es ist inzwischen eine immense Zahl von Erscheinungsformen vegetativer Störungen bekannt, die bei einer Therapie mit Thymoleptika auftreten können. Die wichtigsten möchte ich im folgenden kurz wiedergeben.

Allergische Phänomene:

Relativ häufig (5-10 %) treten bei einer antidepressiven Psychopharmakotherapie allergische Erscheinungen an Haut und Schleimhäuten auf. Es werden beschrieben: Exanthem, Urtikaria, QUINCKE-Ödem, Stomatitis, Glossitis, Pruritus u. a. Selten kommen auch allergische Arthritiden und Ödeme vor.

Diese Erscheinungen sind nicht dosisabhängig und werden laut HIPPIUS (55) bevorzugt in der 2.-4. Behandlungswoche beobachtet.

An dieser Stelle sind auch die relativ häufigen Photosensibilisierungen zu erwähnen, die bei Dauerbehandlungen über längere Zeiträume auftreten können, und denen, wie man heute annimmt, ebenfalls ein allergischer Entstehungsmechanismus zugrundeliegt.

Kardiovaskuläre Regulationsstörungen:

Die ebenfalls in etwa 5-10 % auftretenden kardiovaskulären Symptome, wie Hypo- oder Hypertonie, Brady- oder Tachykardie, sowie Thermoregulationsstörungen können v. a. für den älteren Patienten sehr ernstzunehmende Folgen haben. Auch der mehrfach beschriebene orthostatische Blutdruckabfall mit Cephalaea, Nausea und Kollapsgefahr ist nicht unbedenklich.

Im EKG werden folgende Veränderungen beobachtet: Verlängerung des P-Q-Intervalls, evtl. auch des Q-T-Intervalls; Abflachung, Verbreiterung oder auch Inversion der T-Welle; und schließlich eine S-T-Senkung (10, 25, 32, 57). Diese Veränderungen sind nach HIPPIUS u. MALIN (57) der Ausdruck von Repolarisationsstörungen.

Auch Anomalien der Hautdurchblutung (auffallende Hautrötung oder auch Hautblässe) findet man ziemlich häufig.

Während der ersten Behandlungswochen kann es zu thrombo-phlebitischen Prozessen kommen.

Beeinflussung glattemuskulärer Organe:

Mit einer Häufigkeit von über 10 % findet man zwei weitere Begleitwirkungskomplexe: Das sind einmal die Störungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes mit Übelkeit, Druckgefühl im Magen, Appetitmangel und Obstipation (letzteres in bis zu 50 %); und zum zweiten die Miktionsstörungen.

Diese Befunde lassen sich pathogenetisch auf eine vagolytische, atropinartige Wirkungskomponente der Antidepressiva zurückführen (vgl. "Periphere anticholinerge Wirkung" S. 35!).

Eine lebensgefährliche, wenn auch seltene Komplikation stellt das Auftreten eines paralytischen Ileus dar.(3).

Funktionsanomalien der Drüsensysteme:

Bei 50 % der unter einer längerdauernden Therapie mit Thymoleptika stehenden Patienten können Sekretionsstörungen der Haut-, Schleimhaut- und Speicheldrüsen beobachtet werden. Die verstärkte Schweißneigung und die hartnäckige Mundtrockenheit stellen die weitaus am häufigsten vorkommenden Begleitwirkungen überhaupt dar.

Wesentlich seltener werden Einflüsse der Thymoleptika auf das Endokrinium als störende Effekte registriert. vereinzelt treten Beeinträchtigungen von Libido und Potenz, Menstruationsanomalien und Galaktorrhöen auf.

Mitunter werden recht erhebliche Gewichtszunahmen beobachtet.

Diencephale Regulationsstörungen:

Diese Dysregulationen können nicht selten festgestellt werden und manifestieren sich in Schwankungen von Durst und Hunger und in einer Beeinflussung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Patienten klagen einerseits über permanente Schläfrigkeit am Tage und andererseits über hartnäckige Schlaflosigkeit in der Nacht.

Auch eine krampffördernde Wirkung der Antidepressiva kann hier angeführt werden (3).

Schädigung des Sehorgans:

Häufig findet man Akkomodationsstörungen (vgl. "Periphere anticholinerge Wirkung" S. 35!), seltener eine Pseudoretinitis pigmentosa und eine Rot-Grün-Blindheit.

Blutbildveränderungen:

Die Entstehung einer Agranulozytose stellt eine häufige und sehr ernste Komplikation bei der Therapie mit Neuroleptika vom Typ des Chlorpromazins dar. In den letzten Jahren hat sich nun gezeigt, daß auch bei der Anwendung der dem Chlorpromazin chemisch nahestehenden Thymoleptika die Gefahr einer Agranulozytose besteht.

Allerdings steht sie in der Häufigkeit des Auftretens hinter der Phenothiazin-Agranulozytose zurück. Aber auch hier sind fast ausschließlich Frauen jenseits des 35. Lebensjahrs betroffen. Wie bei den Phenothiazinen zeigt sich auch bei den Thymoleptika die Agranulozytose vorwiegend innerhalb der 5.-10. Behandlungswoche. Eine Dosisabhängigkeit besteht nicht, denn bereits bei längerer Therapie mit niedrigsten Dosen kann sich eine Agranulozytose ausbilden. Wie inzwischen bekannt ist, handelt es sich bei dieser Blutbildveränderung um einen allergischen Reaktionsmechanismus.

Dies kommt auch in den nicht seltenen, teilweise sogar exzessiven Eosinophilien (bis über 40 %) (55) zum Ausdruck, denen jedoch, genauso wie den manchmal in den ersten Wochen auftretenden Leukopenien, keine praktische Bedeutung zukommt.

Von der Arbeitsgruppe ARNOLD, BAUER u. CMYRAL (5) wurde über einen weiteren Komplex von Veränderungen des Blutorgans berichtet: Er umfaßt eine relative Lymphozytose, eine geringe Linksverschiebung, eine Verlängerung des WEITMANSchen Koagulationsbandes, eine passagere Blutsenkungsbeschleunigung und eine charakteristische Verschiebung der Bluteiweißfraktionen, auf die im nächsten Kapitel näher einzugehen sein wird.

Lebertoxizität

Noch eingehender als die Blutbildveränderungen wurden in den letzten Jahren die Wirkungen der tricyclischen Antidepressiva auf das Leber-Gallengangs-System untersucht.

Von mehreren Autoren wurden Fälle von Ikterus nach Behandlung mit Phenothiazin-Derivaten berichtet. Vereinzelt führte dieser Ikterus sogar zu einer Leberzirrhose.

Diese Beobachtungen gaben Anlaß zu zahlreichen Diskussionen über eine mögliche Lebertoxizität aller tricyclischen Psychopharmaka. Systematische Reihenuntersuchungen mit Thymoleptika konnten diese Vermutung jedoch nicht bestätigen. Auf der ganzen Welt wurde inzwischen eine große Zahl von Patienten einer sich über lange Zeit erstreckenden pharmakopsychiatrischen Dauertherapie mit teilweise sehr hohen Dosen tricyclischer Antidepressiva (= Thymoleptika) ausgesetzt, ohne daß in einem

statistisch signifikanten Prozentsatz klinisch manifeste lebertoxische Erscheinungen beobachtet werden konnten.

Daß die Thymoleptika jedoch tatsächlich einen Einfluß auf das Lebergewebe besitzen, zeigten die histologischen Leberuntersuchungen bei solchen Patienten: Sie ergaben einen in verschieden hohem Grade ausgeprägten intrahepatischen Verschlaußikterus, der durch Verquellen der kleinen Gallenkapillaren ausgelöst wurde. Für eine direkte hepatozelluläre Schädigung fand sich kein Anhalt.

Laboruntersuchungen zeigten, daß bei allen unter einer Dauertherapie mit Thymoleptika stehenden Patienten ein vorübergehender Anstieg der alkalischen Serum-Phosphatase zu verzeichnen ist. Die höchsten Werte werden hierbei in den ersten Behandlungswochen gemessen. (55). Solche passagere Aktivitätssteigerungen der alkalischen Phosphatase werden jedoch auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, bei denen ein medikamentöser Ikterus praktisch nie vorkommt, z. B. bei Reserpin. Aus diesem Grunde kann die mehrfach angeklungene Forderung, bei Anstieg der alkalischen Serum-Phosphatase die Behandlung in jedem Fall vorübergehend auszusetzen, nicht mehr aufrechterhalten werden.

Laut EISENBURG (31) haben wir es bei der alkalischen Serum-Phosphatase mit einem "Exkretions"-Enzym zu tun, das nur zum Teil in der Leber selbst, zum größerem Teil jedoch in anderen Organen (Osteoblasten!) gebildet wird, und nach Aufnahme und Transport durch die Parenchymzelle über die Mikrovilli in die Gallenkapillaren ausgeschieden und mit der Galle abtransportiert wird. Ein Anstieg der a. Ph. im Serum ist demnach auf eine Exkretionsstörung der Leber, oder, wie EISENBURG (31) es ausdrückt, auf eine Störung der "endogenen Clearance" der Leber zurückzuführen.

Weiterhin wird bei der psychiatrischen Pharmakotherapie nicht selten bei der Serum-Elektrophorese eine Verminderung der Albumin-Fraktion und demzufolge eine Verschiebung des Albumin/Globulin-Quotienten zugunsten der Globuline festgestellt. Dieser Befund ist gemäß EISENBURG (31) auf eine Verminderung der Syntheseleistung der Leber zurückzuführen.

(Vegetative Störungen:

3, 5, 12, 15, 41, 49, 55, 56, 58, 60, 63, 69, 82, 84)

SCHLUSSBETRACHTUNG

Um mit einem der modernen Thymoleptika eine bestimmte psychotrope Wirkung zu erzielen, muß man zwangsläufig ein gewisses Ausmaß an Begleitwirkungen mit in Kauf nehmen. Die Brauchbarkeit eines solchen Präparates läßt sich nur im Zusammenhang mit seinen innerhalb einer Therapie unerwünschten Begleiteffekten sehen. Diesen muß ein gewisser Spielraum gewährt werden; wobei von Präparat zu Präparat durchaus beträchtliche quantitative Abstufungen in der Manifestation solcher therapeutisch unerwünschter Wirkungen bestehen können.

Doch auch qualitative Unterschiede in der Ausprägung von Begleitwirkungen charakterisieren die einzelnen Gruppen von antidepressiven Präparaten. Es zeigte sich empirisch, daß die vorwiegend neuroleptisch, also agitationsdämpfend wirkenden Antidepressiva (z.B. Trimepramin) am häufigsten extrapyramidal-motorische Erscheinungen hervorrufen, während die vorwiegend depressionslösenden Präparate (z.B. Imipramin) mehr zur Manifestation vegetativer Funktionsstörungen neigen. Interessanterweise läßt die Kombination von Medikamenten der einen mit solchen der anderen Gruppe sehr häufig psychische Begleitwirkungen beobachten. (5)

Beachtenswerte Aspekte des vegetativen Symptomenkomplexes wurden von der Arbeitsgruppe BENTE, HIPPIUS, PÖLDINGER u. STACH (16, 55) aufgedeckt: Sie konnte zeigen, daß die Wirkung der Antidepressiva in Phasen mit unterschiedlicher vegetativer Charakteristik abläuft. Damit erklärten sich die in den ersten Jahren so überraschenden Beobachtungen, daß es beim gleichen Patienten unter der Therapie mit dem gleichen Medikament zu genau entgegengesetzten vegetativen Begleiteffekten kommen kann. Einige Beispiele hierfür: Man beobachtete bei bestimmten Patienten je nach Dauer der Behandlung einerseits Mundtrockenheit, andererseits Hypersalivation, oder Schläfrigkeit und Schlaflosigkeit, Diarrhoen und Obstipation, Polyurie und Miktionsstörungen, Miosis und Mydriasis u. ä. (55)

Zur fraglichen Lebertoxizität der Thymoleptika wäre noch abschließend zu sagen, daß nach dem heutigen Stande der Forschung diese Präparate einen die Entstehung eines Ikterus begünstigenden Einfluß auf das Lebergewebe besitzen; zur Manifestation eines Leberschadens kann es jedoch erst bei Einwirkung einer noch zusätzlichen Noxe kommen. (55)

VII.

KLINISCHE VORPRÜFUNG

VORBERMERKUNG

Die pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen an Tieren ergaben erste Anhaltspunkte dafür, daß das Prüfungspräparat auch beim Menschen therapeutisch nutzbare psychotrope Wirkungen zu entfalten verspricht, und daß die zu erwartenden Begleitwirkungen durchaus innerhalb tolerabler Grenzen zu bleiben scheinen.

Da jedoch die perorale Verträglichkeit eines in die Humanmedizin neu einzuführenden Präparates laut GSELL (42) nur am Menschen selbst eindeutig getestet werden kann, hatte nun als nächstes eine orale Verträglichkeitsstudie an Versuchspersonen stattzufinden (40, 105).

Diese "klinische Vorprüfung" sollte in Analogie zu den von ZBINDEN et al. aufgestellten Richtlinien (111, 112, 113, 114) ein möglichst objektives und vollständiges Bild der bei verschiedenen Dosierungen auftretenden Begleiterscheinungen und der eventuellen toxischen Wirkungen des Präparates vermitteln.

Für den Aufbau dieser Arzneimittel-verträglichkeitsprüfung und die Auswertung ihrer Ergebnisse wurden die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (101) als maßgeblich angesehen.

VERSUCHSPERSONEN:

Um vergleichbare, von äußeren Einflüssen möglichst unabhängige und objektivierbare Versuchsbedingungen zu erzielen, sollten die Versuchspersonen eine möglichst weitgehende Übereinstimmung in folgenden Parametern aufweisen:

Alter, Körpergewicht, Intelligenz, berufliche Ausbildung, Tätigkeit vor Beginn und eventuell während des Versuchs, Zuverlässigkeit, Ess- und Trinkgewohnheiten, Genußmittelkonsum.

Aufgrund dieser Kriterien wurden vier Versuchspersonen im Alter von 24 Jahren - zwei Studenten und zwei Studentinnen - ausgewählt, die sich bei der internistischen und neurologischen Voruntersuchung als völlig gesund herausgestellt hatten. Alle vier Versuchspersonen waren Nichtraucher, wiesen keine Arzneimittelabhängigkeit auf und hatten überhaupt nur ganz selten Medikamente eingenommen. Es kann damit vorausgesetzt werden, daß ihre arzneimittelmetabolisierenden Enzyme nicht sehr stark stimuliert waren, und somit durfte ein Maximum an Arzneimittelwirkung erwartet werden (17).

Die Versuchspersonen mußten sich verpflichten, für die Dauer des Experiments jeglichem Alkohol- und Koffeingenuß zu entsagen und auch keinerlei sonstigen Medikamente einzunehmen.

Bei den beiden weiblichen Versuchspersonen wurde darauf geachtet, daß innerhalb der Versuchsperiode ein vollständiger monatlicher Zyklus erfaßt werden konnte.

Die Versuchspersonen waren in zwei Doppelbettzimmern auf der Inneren Abteilung des unter der Direktion des Prüfungsleiters stehenden Kreiskrankenhauses untergebracht. Ein Verlassen der Krankenanstalt war ihnen nur in Ausnahmefällen gestattet.

Eine der beiden weiblichen Testpersonen konnte sich aus privaten Gründen nur für die Dauer von vier Versuchseinheiten zur Verfügung stellen. Die fünfte Versuchswoche mußte somit mit drei Probanden bestritten werden.

VERSUCHSZEITPLAN:

Die klinische Vorprüfung erstreckte sich über einen Zeitraum von 35 aufeinanderfolgenden Tagen. Diese Versuchsperiode wurde in fünf weitgehend identische Versuchseinheiten von je 7 Tagen eingeteilt.

Voruntersuchungen:

Um bei jeder Versuchsperson die Ausgangswerte (Nullwerte) für die einzelnen während und nach der Beendigung des Experiments durchzuführenden Untersuchungen zu erhalten, fanden am Tag vor dem Beginn der Versuchsperiode die entsprechenden Voruntersuchungen gemäß folgendem Zeitplan statt:

Uhrzeit

- | | |
|-------|---|
| 6.00 | Messung von Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Körpergewicht und grober Muskelkraft |
| 7.00 | Großes Laborprogramm
Beginn des 24-Std.-Urin-Sammelns |
| 8.00 | Röntgenaufnahme des Thorax |
| 9.00 | EKG |
| 10.00 | Leberbiopsie |
| 12.00 | Mittagessen |
| 16.00 | Experimentalpsychologische Untersuchungen |
| 17.00 | Kreislaufprüfung nach SCHELLONG |
| 18.30 | Messung von Blutdruck, Puls u. Körpertemperatur |
| 19.30 | Internistischer und neurologischer Status |

Ein Kontroll-EEG wurde bereits 3 Tage vor Beginn der Versuchsperiode angefertigt.

Alle genannten Voruntersuchungen ergaben normale altersphysiologische Befunde und Meßwerte. Die vier Versuchspersonen waren aufgrund dieser Ergebnisse als vollkommen gesund zu bezeichnen.

Aufbau einer 7tägigen Versuchseinheit:

1. Tag

- 7.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur
Messung der groben Muskelkraft
Von dem gesammelten 24-Std.-Urin werden 50 ccm zur
Bestimmung der Harn-Amylase verwendet
- 7.45 Verabreichung des Prüfungspräparates
- 8.00 Frühstück
- 11.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Muskelkraft
- 11.30 Mittagessen
- 17.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur

2. Tag = 1. Tag

3. Tag

- 7.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Muskelkraft
- 7.45 Verabreichung des Prüfungspräparates
- 8.00 Frühstück
- 9.00 SCHELLONG-Test
- 11.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Körpergewicht
- 11.30 Mittagessen
- 14.00 kurzer neurologischer Status
- 17.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur

4. Tag

- 6.00 Verabreichung des Prüfungspräparates
- 7.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Muskelkraft
- 7.30 kleines Laborprogramm:
rotes und weißes Blutbild, Thrombozyten, Blutsenkungs-
geschwindigkeit, Prothrombinzeit; Urinstatus;
alkal. Phosphatase, SGOT, SGPT, ICDH; Serum-Fe, Serum-Cu.
- 8.30 Frühstück
- 9.00 experimentalpsychologische Untersuchungen
(psychophysische Leistungstests)
- 11.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur
- 11.30 Mittagessen
- 17.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur

5. und 6. Tag = 1. Tag

7. Tag

- 6.00 Verabreichung des Prüfungspräparates
- 7.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Muskelkraft
- 7.30 großes Laborprogramm (u.a. mit Blutzuckerbestimmung)
Beginn des 24-Std.-Urin-Sammelns
- 8.30 Frühstück
- 9.00 Blutzuckerbestimmung
- 9.15 EEG
- 11.15 3. Blutzuckerbestimmung
- 11.30 EKG
- 12.00 Bestimmung des Körpergewichts
- 12.15 Mittagessen
- 15.00 Erhebung des internistischen und neurologischen Status
- 17.00 Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur

Die wichtigsten Untersuchungen wurden jeweils am letzten Tag einer Versuchseinheit, d. h. am 7., 14., 21., 28. und 35. Tag des Experimentes, vorgenommen, um eventuell auftretende Veränderungen eindeutig mit einer bestimmten Dosishöhe in Beziehung bringen zu können.

Übersicht

über die Anordnung der wichtigsten Untersuchungen

Versuchstag					Versuchstag													
0	3.	4.	7.	10.	11.	14.	16.	17.	18.	21.	23.	24.	25.	28.	30.	31.	32.	35.
	Erste Versuchseinheit			Zweite Versuchseinheit			Dritte Versuchseinheit				Vierte Versuchseinheit			Fünfte Versuchseinheit				
Gr L		kl L	Gr L		kl L	Gr L		SCH	kl L	Gr L				kl L	Gr L		kl L	Gr L
SCH	SCH			SCH								SCH				SCH		
EEG			EEG			EEG				EEG				EEG				EEG
EKG			EKG			EKG				EKG				EKG				EKG
EPU		EPU			EPU		LFP		EPU		LFP		EPU		LFP		EPU	
NEUR			NEUR			NEUR				NEUR				NEUR				NEUR
INT			INT			INT				INT				INT				INT
Leber biops										(Leber biops)				(Leber biops)				Leber biops

Gr.L = großes Laborprogramm

kl L = kleines Laborprogramm

SCH = Schellong'sche Kreislaufprüfung

EPU = experimentalpsychologische Untersuchungen

LFP = Leberfunktionsproben

NEUR = neurologischer Status

INT = internistischer Status

DOSIERUNG:

Das Prüfungspräparat wurde während einer 35tägigen Versuchsperiode zwei männlichen und zwei weiblichen Versuchspersonen nach folgendem Dosierungsschema peroral verabreicht:

Versuchseinheit	Versuchstag	Tagesdosis
1	1. mit 7.	1 mg
2	8. mit 14.	2.5 mg
3	15. mit 21.	10 mg
4	22. mit 28.	30 mg
5	29. mit 35.	60 mg

(Die höchste Dosis wurde nur mehr drei Versuchspersonen, zwei männlichen und einer weiblichen, verabreicht.)

Das Präparat stand in Form von gepreßten Tabletten mit je 1, 2.5, 10 und 20 mg der Prüfungssubstanz zur Verfügung. Die Einnahme der Tabletten durch die Versuchspersonen - die vom Autor gewissenhaft kontrolliert wurde - erfolgte jeweils morgens im Nüchternzustand, mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück, an den Tagen mit Laborprogramm mindestens 90 Minuten vor der Abnahme der Nüchternblutproben.

In bestimmten Zeitabständen regelmäßig durchzuführende Untersuchungen können nur dann signifikante und stichhaltige Ergebnisse liefern, wenn sie unter konstant bleibenden Bedingungen vorgenommen werden.

Das bedeutete, daß alle an den Versuchspersonen durchgeführten direkten internistischen, neurologischen und psychologischen Untersuchungen und Tests, und ebenso alle Labor- und medizinisch-technischen Untersuchungen stets von der gleichen Kontrollperson ausgeführt werden mußten. Darüber hinaus sollten sich die Versuchspersonen bei jedem Test in stets der gleichen physischen und psychischen Ausgangslage befinden. und schließlich mußte unbedingt darauf geachtet werden, daß bei den apparativen Untersuchungen (Blutdruckmessung, EKG, EEG etc.) jedesmal und bei allen Versuchspersonen ein und dasselbe Gerät verwendet wurde.

Diesen Forderungen konnte bei dem vorliegenden Versuch weitestgehend Rechnung getragen werden.

ANAMNESE

Für eine spätere Verwertung bei der Beurteilung der Probandenreaktionen wurde bei der Erhebung der Anamnese über die übliche Fragestellung hinaus einigen Punkten besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da sie für die Durchführung einer Arzneimittelprüfung von Bedeutung sein können:

Allergische Diathese, Überempfindlichkeits- und Unverträglichkeitserscheinungen nach Kontakt mit Medikamenten, Nahrungsmitteln oder Chemikalien;

Art, Zahl und Datum von Schutzimpfungen;

Genaue qualitative und quantitative Angaben über Genußmittelkonsum und Medikamenteneinnahme;

Exploration der Persönlichkeitsstruktur der einzelnen Versuchspersonen, um eventuelle medikamentbedingte psychische Verhaltensänderungen besser erfassen zu können.

DIREKTE INTERNISTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Am Kontrolltag vor Beginn der Versuchsreihe wurde bei den Versuchspersonen ein ausführlicher internistischer Aufnahmebefund nach den hierfür allgemein anerkannten Regeln unter Berücksichtigung der von MÜLLER-SEIFERT (78 a) angegebenen Richtlinien erhoben.

Mit besonderer Aufmerksamkeit wurden die Probanden auf Anzeichen vegetativer Regulationsstörungen hin untersucht. Hierbei war gemäß MÜLLER-SEIFERT (78 b) vor allem auf folgende Symptome zu achten:

Hyperalgesie (zu prüfen durch mittelstarken Druck auf den Proc. mastoideus)
Anomalien der Hautdurchblutung (verstärkter Dermographismus, auffallende Hautblässe, plethorisches Gesicht, Akrozyanose)
Glanzloses Haar, Haarausfall, brüchige Nägel, rissige Lippen
Paroxysmale Tachykardie, respiratorische Arrhythmie,
Extrasystolen; Tachypnoe
Druckgefühl im Epigastrium
Lebhaft spielende Pupillen, Miosis, Lidtremor bei lockerem Lidschluß
Gesteigerte Sehnenreflexe, positives Chvostek'sches Zeichen, feinschlägiger Fingertremor

Bei den späteren, an den Versuchstagen 7, 14, 21, 28 und 35 ausgeführten internistischen Statuserhebungen beschränkte sich der Untersuchungsgang auf folgende Maßnahmen:

Untersuchung der äußeren Haut
Inspektion der Mundhöhle (Zungenbelag, Rachenrötung)
Auskultation und Perkussion von Herz und Lunge
Palpation des gesamten Abdomens
(Défense musculaire, Resistenzen, Schmerzpunkte, Meteorismus, Klopfschmerzhaftigkeit der Nierenlager)
Beachtung von Darmgeräuschen

NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Um Einflüsse des Medikamentes auf das periphere und zentrale Nervensystem zu erfassen, wurden an den in der Übersicht angegebenen Tagen in Anlehnung an eine Aufstellung von M. MUMENTHALER (76) folgende Untersuchungen vorgenommen:

Kopf:

freie Beweglichkeit nach allen Richtungen; Meningismus;
Klopfempfindlichkeit des Schädeldaches und der Nasennebenhöhlen;
Nervenaustrittspunkte (supraorbital, infraorbital, mental, suboccipital); Pulsation der Carotiden.

Gehirnnerven:

II: Gesichtsfeldprüfung

III, IV, VI: Augenmotilität, Nystagmus; Pupillen: Isocorie,
Weite, Reaktion auf Licht und Konvergenz.

V: Cornealreflex; Kontraktionskraft des M. masseter.

VII: Mimische Gesichtsmuskelbewegungen; Chvostek'sches Zeichen.

VIII: Gehörsprüfung subjektiv.

IX, X: Gaumensegelnervation; Würgreflex.

XI: Prüfung des Sternocleidomastoideus.

XII: Gerades Herausstrecken der Zunge, Zungenmotilität.

Rumpf:

Wirbelsäule: Form; Klopf- und Druckempfindlichkeit.

Sensibilität im Rumpfbereich.

Bauchdeckenreflex; Cremasterreflex.

Extremitäten:

Trophik; Tonus; Motilität; rohe Kraft.

Temperatursinn; Lagesinn der Finger bzw. Zehen; Zahlenerkennen.

Obere Extremität:

Diadochokinese; Finger-Nasen-Versuch (Zielsicherheit, Intentionstremor)

Reflexe: ~~Biceps~~+, Tricepssehnenreflex, Radiusperiostreflex;
Mayer-, Knips- und Trömner-Reflex.

Untere Extremität:

Lasègue-Versuch; Knie-Hacken-Versuch.

Reflexe: Patellar-, Achillessehnenreflex; Babinski, Gordon.

Stehen und Gehen:

Romberg; Mitbewegungen beim Gehen; Fersengang, Fußspitzengang;
Blindgang auf der weißen Linie.

Psychische Auffälligkeiten (ohne nähere Prüfung):

DIE TÄGLICHEN BLUTDRUCK-, PULS- UND TEMPERATUR-MESSUNGEN

Diese Untersuchungen fanden bei allen Versuchspersonen regelmäßig dreimal täglich vor den Mahlzeiten statt. Soweit dies möglich war, wurden die Messungen stets von der gleichen Kontrollperson ausgeführt. Der Proband mußte vorher jeweils 5 Minuten lang entspannt auf dem Bett liegen.

Der Blutdruck wurde nach der Methode von RIVA-ROCCI durch Anlegen einer Staumanschette am Oberarm und Auskultation der A. brachialis in der Cubitalregion gemessen.

Für die Herzfrequenzmessungen wurde der Puls der A. radialis am Handgelenk durch den Untersucher 1 minute lang ausgezählt.

Die beiden genannten Messungen fanden stets am rechten Arm der Probanden statt.

Die Körpertemperatur wurde durch 7 Minuten langes Einlegen eines Thermometers unter die Zunge der Versuchspersonen festgehalten.

Alle ermittelten Meßwerte wurden graphisch in Form einer Verlaufskurve aufgezeichnet.

DIE TÄGLICHEN MUSKELKRAFTMESSUNGEN

Täglich 1mal vor dem Frühstück wurde die grobe Kraft der einzelnen Versuchspersonen gemessen. Hierfür verwendete man eine einfache Federkonstruktion in Form einer Hantel, deren beide Stahlfederblätter der Proband mit seiner rechten Hand kurzzeitig möglichst weit zusammendrücken mußte. Die dabei aufgewendete Kraft konnte durch den Ausschlag eines kleinen Zeigers auf einer Maßskala abgelesen werden.

KREISLAUFFUNKTIONSPRÜFUNG NACH SCHELLONG (88)

Dieser Test wurde an den Versuchstagen 0, 3, 10, 17, 24 und 31 gemäß den Anleitungen von SCHELLONG u. LÜDERITZ (88) durchgeführt.

Vorbereitung:

Der Proband mußte vor Beginn des Tests 7 Minuten lang in entspannter Ruhelage auf seinem Bett liegen. Dann wurden 3mal im Abstand von 1 Minute Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen.

Stehversuch:

Der Proband wurde nun aufgefordert, sich neben das Bett zu stellen, ohne sich aufzustützen. Unmittelbar nach dem Aufstehen und anschließend 8mal im Abstand von 1 Minute wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen.

Im Anschluß daran legte sich der Proband wieder aufs Bett. Die Messungen wurden wieder unmittelbar nach dem Hinlegen und dann noch 5mal in Minutenabständen vorgenommen.

Belastungsversuch:

Nun mußten neben dem Bett 20 Kniebeugen innerhalb von 40 Sekunden ausgeführt werden. Sofort danach legte sich die Versuchsperson wieder hin. Sogleich und dann wieder 10mal in Minutenabständen wurden Blutdruck und Puls gemessen.

Die Blutdruckmanschette wurde stets am rechten Arm angelegt; der Puls wurde an der A. radialis der linken Hand gemessen.

Der Stehversuch sollte Aufschluß geben über orthostatische Regulationsstörungen des peripheren Kreislaufs. Der Belastungsversuch liefert Anhaltspunkte über die Anpassungsfähigkeit des Herzens an eine erforderliche Mehrarbeit bei körperlichen Belastungen.

Die Meßwerte von jedem der sechs an einer Versuchsperson durchgeführten SCHELLONG-Tests wurden in eine graphische Darstellung aufgenommen und miteinander und mit der bei völlig gesunden Personen unter physiologischen Bedingungen zu erhaltenden Normalkurve verglichen.

ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN

An den Versuchstagen 0, 7, 14, 21, 28 und 35 (vgl. Übersicht S. 56) wurde bei den Versuchspersonen ein kombiniertes Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramm aufgenommen.

Die EKG-Untersuchungen wurden stets an demselben Gerät, einem ELEMA-SCHÖNANDER-Mikrograf "81" von derselben technischen Assistentin durchgeführt und stets von demselben Oberarzt ausgewertet.

Ableitungen:

Es wurden jedesmal 3 Extremitätenableitungen I, II u. III, 3 Brustwand-Extremitäten-Ableitungen VR, VL u. VF und 6 Extremitätenableitungen V_1 - V_6 aufgezeichnet.

Zuerst wurde in entspannter, liegender Stellung 3 Minuten lang ein Ruhe-EKG aufgezeichnet. Daraufhin mußte der Proband 20 Rumpfbeugen in schneller Aufeinanderfolge ausführen. Sofort im Anschluß daran, sowie dann nach 3 Minuten, wurden wieder Elektrokardiogramme geschrieben.

Das Elektrokardiogramm gibt Aufschluß über Störungen der Erregungsbildung, der Erregungsausbreitung und der Erregungsrückbildung innerhalb des Herzens. Die Störungen können einerseits vegetativ-dysregulatorischer, andererseits organischer Natur sein. Das Belastungs-EKG ermöglicht die Früherkennung von latenten funktionellen oder organischen Störungen der Herzaktion. (36)

ELEKTROENCEPHALOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN

Da durchaus vermutet werden konnte, daß die Testsubstanz aufgrund ihrer psychotropen Wirkung auch eine Beeinflussung des EEG, v. a. im Sinne der Provokation von Einschlafstadien, hervorzurufen in der Lage ist, wurden ein Kontroll-EEG vor dem Versuch, sowie wöchentliche EEG-Untersuchungen während der Versuchsperiode vorgenommen.

Die Ableitungen erfolgten mit einem SCHWARZER-10-Kanal-Gerät unipolar zum Vertex und zu den Ohren, sowie bipolar in Längsreihe, Querreihe und im Triangel.

Als Provokationsmethoden wurden die Signale "Augen auf" und "Augen zu", sowie eine 10minütige Hyperventilation angewendet.

LABORUNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen erfolgten in einem Labor modernster Art, meist an Hand von Mikromethoden. Der Großteil der Bestimmungen wurde mit den Testkombinationen der Fa. BOEHRINGER-MANNHEIM durchgeführt. (17).

Die Blutabnahmen erfolgten stets zwischen 90 und 120 Minuten nach der Verabreichung des Prüfungspräparates. Die Blutproben wurden den Venen der Cubitalregion oder des Unterarmes entnommen. Die Versuchspersonen durften - von der Einnahme der Testsubstanz abgesehen - 10 Stunden vor der Blutentnahme keine Speisen und Getränke zu sich nehmen.

Lediglich bei der Bestimmung des Blutzucker-Tagesprofils wurde nach der Nüchtern-Blutabnahme auch noch 30 und 160 Min. nach dem Frühstück eine Blutprobe entnommen.

Für die Urinuntersuchungen verwendete man stets den ersten Morgenurin. Für die Bestimmung der Harn-Amylase mußte vom Morgen des jeweiligen 7. Tages einer Versuchseinheit an die gesamte Urinmenge von 24 Stunden gesammelt werden.

Großes Laborprogramm:

Dieses Untersuchungsprogramm wurde jeweils am 0., 7., 14., 21., 28. und 35. versuchstag durchgeführt. (vgl. Übersicht S. 56)
Es umfaßte folgende Bestimmungen:

Hämatologie:

Rotes Blutbild (Zahl der Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit)
Weißes Differential-Blutbild
Thrombozyten; Prothrombinzeit
Blutsenkungsgeschwindigkeit

Blut-Biochemie:

Elektrolyte i. Serum; Serum-Eisen, Serum-Kupfer
Serum-Amylase
Bilirubin; Gesamt-Plasma-Eiweiß, Eiweißfraktionen (Elektrophor.)
Cholesterin; Blutzucker (nüchtern und Tagesprofil)
Harnstoff-N; Harnsäure
alkalische Phosphatase, saure Phosphatase
Glutamat-Oxalat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase,
Isocitrat-Dehydrogenase; Lactat-Dehydrogenase

Urinstatus:

spezifisches Gewicht; pH-Wert
Eiweiß; Glucose; Aceton
Urobilinogen, Urobilin; Bilirubin
Sediment
Harn-Amylase

Kleines Laborprogramm:

In diesem Untersuchungsprogramm waren die für die Aufgabenstellung des Versuches wichtigsten Bestimmungen zusammengefaßt. Es wurde jeweils in der Mitte einer 7tägigen Versuchseinheit, d. h. am 4., 11., 18., 25. und 32. Versuchstag durchgeführt und enthielt folgende Laboruntersuchungen:

Rotes und weißes Blutbild; Thrombozyten; Prothrombinzeit
Blutsenkungsgeschwindigkeit

Serum-Fe, Serum-Cu
alkal. Phosphatase
SGOT, SGPT, ICDEH

Urinstatus

Zusätzliche Leberfunktionsuntersuchungen:

Ab der dritten Versuchswoche wurden noch zusätzlich zu den beiden Laborprogrammen jeweils am 2. Tag jeder Versuchseinheit, d. h. am 16., 23. und 30. Versuchstag, Blutproben abgenommen. Von diesen Proben wurden die für eine Kontrolle der Leberfunktion wichtigen Parameter, die Transaminasen, das Bilirubin, die Isocitratdehydrogenase, die alkal. Phosphatase, die Prothrombinzeit und die BSG bestimmt.

REGISTRIERUNG SUBJEKTIVER ERSCHEINUNGEN UND VEGETATIVER FUNKTIONSABLAUFE

Um auch die für die beschriebenen Untersuchungsmethoden nicht zugänglichen vegetativen Funktionsanomalien und psychischen Auffälligkeiten zu erfassen, wurden die Versuchspersonen angehalten, jede für sich allein jeden Abend vor dem Schlafengehen einen Fragebogen nach dem untenstehenden Muster gewissenhaft auszufüllen. Die Versuchspersonen sollten unter den angegebenen Empfindungen und Auffälligkeiten das jeweils Zutreffende unterstreichen, und darüber hinaus in der Rubrik "Bemerkungen" nähere Angaben über die unterstrichenen Symptome nach folgendem Gesichtspunkten niederzuschreiben:

Seit wann? wann? wie oft? wie lange? wie intensiv?
bekannte oder vermutete exogene, somatogene oder psychogene
Causalfaktoren?

Schlaf:

Einschlafen: rasch, normal, Einschlafschwierigkeiten,
hartnäckige Schlaflosigkeit;

Schlaf: tief, unauffällig, unruhig, traumreich,
lange/kurze Schlafunterbrechungen;

Gefühl beim
morgendlichen
Erwachen: frisch, müde, unauffällig, verstimmt,
benommen, zerschlagen, "Katerstimmung";

Schlafzeiten:

Bemerkungen:

Befinden am Tage:

Frisch, spannkraftig, unkonzentriert, matt, müde, benommen,
"Mattscheibe", zerschlagen, verstimmt, unauffällig, depressiv,
stimmungslabil, heiter, inneres Getriebensein, nervöse Spannung,
Antriebsmangel, allgemeines Unsicherheitsgefühl, angenehmes
Gefühl, innere Ruhe, Unlustgefühl, Angst, Kraftgefühl;

Bemerkungen:

Verdauung:

Appetit vermehrt, normal, vermindert;
Abneigung gegen spezielle Speisen; verändertes Ansprechen auf
Alkohol, Nikotin, Coffein;
Durst vermehrt, normal, vermindert; trockene Lippen, trockener
Mund, verstärkter Speichelfluß;
Völlegefühl in der Magengegend, Aufstoßen, Ubelkeit, Brechreiz,
Erbrechen, Sodbrennen, Schluckauf;
Rumoren im Darm, Blähungen, häufiger Abgang von Winden;

Außer den mir servierten Speisen habe ich folgende Nahrungs-
mittel, Genußmittel und Medikamente zu mir genommen: (mit Uhrzeit)

Stuhlgang:

Kotentleerung täglich einmal, mehrmals, Verstopfung;
Konsistenz des Kotes: hart, bröckelig, normal, weich, breiig,
dünnflüssig, wechselnd;
Farbe des Kotes: hellgelb, braun, schwärzlich;

Bemerkungen:

Wasserlassen:

Urinmenge vermehrt, vermindert, normal; häufiger Harndrang, nächtliches Wasserlassen; Schmerzen beim Wasserlassen, Harnsperrre; bierbraune Urinfarbe;

Bemerkungen:

Kopf:

Schwindelgefühl, häufiges Gähnen, Kopfschmerzen, Druckgefühl im Schädel;

Bemerkungen:

Ohren:

gesteigerte Geräuschempfindlichkeit, Ohrensausen, taubes Gefühl im Ohr, Druckgefühl im Ohr;

Augen:

Nebelschleier, "mouches volantes", Gegenstände verschwimmen, Akkomodationsstörungen, Doppeltsehen, Flimmern, Skotome, gesteigerte Lichtempfindlichkeit, Farbensehen, Lichtblitze; tränende Augen, brennendes Gefühl in den Augen;

Bemerkungen:

Geruchs- und Geschmackssensationen:

Thorax:

Kurzatmigkeit, Atembeklemmung, Engegefühl in der Brust, atemabhängige Schmerzen;

Schmerzen in der Herzgegend, Herzbrennen, Herzklopfen, plötzliche Herzverlangsamung, Schnürrücken im Hals;

Bemerkungen:

Extremitäten:

"Schwere Glieder", Schwächegefühl in der Muskulatur, Muskelschmerzen, Muskelzittern, erhöhter Muskeltonus, fibrilläre Zuckungen, Muskelkrämpfe; Gliederschmerzen, Rückenschmerzen; Gefühlslosigkeit; kalte/feuchte Hände/Füße;

Bemerkungen:

Hautsensationen:

Kribbeln, Jucken, pelziges oder taubes Gefühl, Brennen; Hitzeempfindungen, Kältegefühl; Berührungsempfindlichkeit, verstärkte Schmerzempfindung; verstärkte Schweißneigung; Frösteln;

Bemerkungen:

1. Konzentrationsleistungstest (KLT) nach DÜKER

Die Versuchsperson muß 30 Minuten lang möglichst viele der auf einem Vordruck aufgeführten komplexen Rechenaufgaben nacheinander richtig lösen.

Zwei Beispiele mögen die Art der Aufgabenstellung verdeutlichen:

Beispiel A: $3 + 6 - 8$
 $9 + 1 + 7$

Beispiel B: $8 + 9 - 2$
 $5 - 4 + 3$

Jede Aufgabe besteht aus zwei Teilaufgaben: Zunächst sind die Ergebnisse von beiden Einzelaufgaben zu errechnen und im Gedächtnis zu behalten. - Ist nun das Resultat der Aufgabe in der ersten Zeile kleiner als das der zweiten Zeile, so sind die beiden Teilergebnisse zu addieren (Beispiel A). - Zeigt jedoch die untere Aufgabe einen kleineren Saldo als die obere, so ist das kleinere Ergebnis vom größeren zu subtrahieren (Beispiel B). - Das auf diese Weise jeweils erhaltene Endergebnis wird in ein danebenstehendes Kästchen eingetragen.

Der vorgedruckte Testbogen stand in zwei Parallelausführungen von gleicher Schwierigkeit zur Verfügung, die abwechselnd verwendet wurden.

Mit diesem Test wird die individuelle Konzentrationsleistung erfaßt. Nach DÜKER (29) dient der KL-Test zur Feststellung der allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit, wobei er sich auf das "Konzept der Koordination" stützt. DÜKER versteht darunter das für die Aufgabenlösung erforderliche geordnete Zusammenwirken der Einzeltätigkeiten

Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Wollen.

2. Madeleinfädeltstest

Der Proband versucht, auf einen 0,8 mm starken, 30 cm langen Draht, den er in der einen Hand hält, möglichst schnell 25 feine Nähnadeln, die er mit der anderen Hand nacheinander einem Nadelkissen entnimmt, aufzufädeln. Die Arme dürfen nicht aufgestützt werden, und die Hände dürfen sich nicht berühren. Gemessen wird die benötigte Zeit.

Dieser Test prüft die feinmotorische Koordination und das Konzentrationsvermögen.

DIE LEBERBIOPSIE

Da bei der Durchführung dieser Arzneimittel-Verträglichkeitsprüfung das besondere Interesse den möglicherweise auftretenden lebertoxischen Erscheinungen galt, war es unumgänglich, nicht nur eine ständige Überprüfung der Leberfunktionsparameter im peripheren Blut, sondern auch eine histologische Untersuchung des Lebergewebes der einzelnen Testpersonen vorzunehmen.

Um eine eventuell dabei zu diagnostizierende Leberschädigung eindeutig auf die Einnahme der Testsubstanz beziehen zu können, d. h. um eine möglicherweise bei einem Probanden schon länger bestehende Vorschädigung des Leberparenchyms mit Sicherheit auszuschließen, wurde bei allen Versuchspersonen vor Beginn der Versuchsreihe eine Kontroll-Leberbiopsie durchgeführt.

Die zweite Leberpunktion fand dann am Tage nach der Beendigung des Versuches statt. Bei einer der beiden weiblichen Versuchspersonen mußte wegen ihres vorzeitigen Ausscheidens aus dem Versuch die Leberpunktion bereits nach Beendigung der 4. Versuchswoche, d. h. am 29. Versuchstag, durchgeführt werden.

Die Leberbiopsie wurde nach Bestimmung des Gerinnungsstatus der einzelnen Testpersonen (Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombin-index, Thrombozytenzahl) vom Prüfungsleiter selbst als Blindpunktion vorgenommen.

Die Lebergewebszylinder wurden jeweils halbiert; zur histologischen Untersuchung gelangte die eine Hälfte jedes der acht Leberpunktate in die Pathologische Abteilung eines großen städtischen Krankenhauses in der nahegelegenen Universitätsstadt, die andere Hälfte wurde dem Speziallabor der Herstellerfirma des Prüfungspräparates übersandt.

Auf diese Weise gingen dem Autor von jedem Leberpunktat zwei getrennte histologische Untersuchungsbefunde zu, so daß er sich durch den Vergleich derselben ein umfassendes und stichhaltiges Bild von den histologischen Leberveränderungen machen konnte.

ERGEBNISSE DES VERSUCHS

Die Ergebnisse aller vor und während der Versuchsperiode durchgeführten Untersuchungen wurden vom Autor in tabellarischer Form zusammengestellt und sofort nach der Beendigung der Versuchsreihe zusammen mit den Resultaten der Abschlußuntersuchungen ausgewertet.

Die wöchentlich durchgeführten direkten internistischen und neurologischen Untersuchungen der Versuchspersonen zeigten keinen pathologischen Befund.

Die Verlaufskurven der täglichen Blutdruck- und Temperatur-Meßwerte blieben für die Dauer des Versuchs bei allen Probanden innerhalb der normalen Schwankungsbreite.

Herzfrequenz-Messungen:

Bis zum Ende der 4. Versuchswoche ließ sich bei keinem der Probanden eine signifikante Änderung der Pulsfrequenz feststellen. In der 5. Versuchseinheit, bei der Dosis von 60 mg/die, stieg die Herzfrequenz bei allen drei an dieser Versuchswoche noch beteiligten Versuchspersonen deutlich an. In der folgenden Tabelle sind die durchschnittlichen Herzfrequenzwerte der einzelnen Versuchspersonen während der ersten vier Wochen, und als Vergleich dazu die Werte der 5. Versuchswoche wiedergegeben.

Der erste Durchschnittswert errechnete sich als arithmetischer Mittelwert von 84 bei jeder Versuchsperson während der ersten vier Wochen gemessenen Pulsfrequenzen pro Minute (28 Tage mit je 3 Messungen!). Der Durchschnittswert der 5. Woche ergab sich als Mittelwert der 21 in dieser Versuchseinheit gemessenen Pulsfrequenzen (7 Tage mit je 3 Messungen!).

Eine zeitliche Beziehung der Herzfrequenzsteigerung zur Einnahme des Medikamentes konnte nicht eruiert werden.

	Pulsfrequenz pro Minute	
	1. mit 4. Wo.	5. Woche
1. Versuchsperson (männlich)	87	105
2. Versuchsperson (männlich)	73,5	87,5
3. Versuchsperson (weiblich)	93,7	116,6

Eine signifikante Änderung der groben Kraft der Versuchspersonen unter der Einwirkung des Medikaments konnte mit der angewandten Methode nicht festgestellt werden.

Die graphische Darstellung der Meßwerte aus der Kreislauf-funktionsprüfung nach SCHELLONG und der Vergleich der resultierenden Kurvenverläufe mit dem Normaldiagramm ergab bei keinem der Probanden eine Beeinträchtigung der Herz- und Kreislauffunktion.

Weder im Ruhe-, noch im Belastungs-Elektrokardiogramm zeigte sich während der Dauer des Versuches ein als pathologisch zu bezeichnender Befund.

Encephalographische Befunde:

Die bei allen vier Versuchspersonen von Anfang an vorhandenen leichten Seitendifferenzen in der Grundtätigkeit des Gehirns, sowie die örtliche Gliederung blieben durch alle Dosierungsstufen hindurch innerhalb physiologischer Grenzen.

Der Lidschlußeffekt war bei allen abgeleiteten EEGs als gut zu bezeichnen.

Deutliche Hinweise auf medikamentbedingte Provokationen von Einschlafstadien konnten nicht gefunden werden.

Bei Hyperventilation erfolgte bei den beiden weiblichen Testpersonen auch unter der höchsten Dosierung keine wesentliche Änderung des Encephalogramms.

Eine männliche Versuchsperson zeigte am Ende der letzten Versuchseinheit in Hyperventilation eine geringgradige Aktivierung.

Bei dem zweiten männlichen Probanden wurden schon beim Kontroll-EEG leichte Labilitätszeichen bei Hyperventilation aktiviert, die sich dann mit steigender Dosierung verstärkten. Bei der höchsten Dosis (60 mg/die) erfolgte bei dieser Versuchsperson in Hyperventilation eine Aktivierung von gruppierten, überhöhten (bis 100 mikroVolt hohen) 2/sec-Wellen. Nach der Hyperventilation kehrte das Encephalogramm jedoch stets rasch wieder zum Ausgangsverhalten zurück.

Laboruntersuchungen:

Klinisch-chemische Anzeichen einer Leberschädigung konnten bis zum Ende der Versuchsreihe bei keiner der vier Versuchspersonen festgestellt werden: Die Transaminasen, die Lactat- und Isocitrat-Dehydrogenase, die alkalische Phosphatase, sowie auch das Bilirubin und die Eiweiß-Elektrophorese zeigten während der ganzen Dauer des Versuchs normale Serumspiegelwerte. Der Prothrombin-Index blieb unverändert bei 100 %.

Auch alle übrigen in Blut, Serum oder Urin untersuchten hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter überschritten nie die physiologische Variationsbreite.

Ergebnis der Fragebögen über das subjektive Befinden:

Es muß vorausgeschickt werden, daß bei keiner der beobachteten Erscheinungen eine eindeutige und reproduzierbare zeitliche Beziehung zu der Medikamenten-Einnahme gefunden werden konnte. Es ließ sich lediglich ein gehäuftes Auftreten der untenstehend wiedergegebenen Symptome in den späten Vormittagsstunden, d. h. etwa 4 - 5 Stunden nach der Morgenmedikation, erkennen.

1. Versuchswoche (Dosierung 1 mg/die):

Zwei Probanden fühlten sich tagsüber leicht müde und manchmal etwas benommen; ansonsten wurden jedoch keine Auffälligkeiten im subjektiven Befinden angegeben.

2. Versuchswoche (Dosierung 2.5 mg/die):

Drei Versuchspersonen bemerkten in der zweiten Wochenhälfte eine ständige leichte Müdigkeit und eine Hemmung ihrer körperlichen und geistigen Aktivität.

Zwei Probanden gaben stärkere Blähungen und ein häufiges Rumoren im Darm an.

Eine männliche und eine weibliche Versuchsperson klagten schließlich noch über eine verstärkte Schweißneigung.

3. Versuchswoche (Dosierung 10 mg/die):

Eine männliche und eine weibliche Versuchsperson hatten mehrmals einen ungewöhnlich traumreichen und unruhigen Schlaf.

Diese beiden Probanden verspürten untertags einerseits eine ständige innere Unruhe und nervöse Spannung, andererseits jedoch - wie auch noch ein dritter Proband - eine deutliche Hemmung der geistigen und motorischen Aktivität.

Bei zwei Versuchspersonen stellten sich bei mäßiger körperlicher Belastung manchmal kurzdauernde, früher nie festgestellte, paroxysmale Tachycardien ein, die jedoch in keine zeitliche Beziehung zu der Einnahme der Testsubstanz gebracht werden konnten.

Zwei männliche Probanden klagten diesmal über eine verstärkte Schweißneigung.

4. Versuchswoche (Dosierung 30 mg/die):

Bei drei Versuchspersonen verstärkten sich nun die - einige Stunden dauernden - Phasen der inneren Unruhe und nervösen Spannung und führten zu einer starken Antriebssteigerung, die jedoch nie zielgerichtet war und bei der darauffolgenden Aufnahme irgendeiner Tätigkeit sogleich wieder erlosch. Dies führte bei den Probanden zu einem Gefühl der Unsicherheit, Unzufriedenheit und zu einer depressiven Stimmung, die dann wieder überleitete in die andere, schon in der 3. Woche festgestellte Phase der starken motorischen und geistigen Hemmung.

Ein neu hinzutretendes Symptom stellten die von einzelnen Versuchspersonen angegebenen, meist um die Mittagszeit auftretenden Kopfschmerzen dar. Die männlichen Probanden beschrieben auch beim Aufwachen ein dumpfes Druckgefühl im Schädel.

Zwei männliche und eine weibliche Versuchsperson klagten schließlich noch über ein mit einer verstärkten Schweißneigung verbundenes Kältegefühl an den Extremitäten, speziell an Händen und Füßen.

5. Versuchswoche (Dosierung 60 mg/die):

Bei dieser höchsten Dosierungsstufe blieben die von den Probanden angegebenen Auffälligkeiten des subjektiven Befindens weitgehend die gleichen wie in der 4. Versuchswoche, verstärkten sich jedoch sowohl in der Intensität, als auch in der Häufigkeit des Auftretens.

Dazu kam noch eine immer stärker werdende Unfähigkeit der drei Probanden, sich zu konzentrieren.

Immer häufiger wurden Einschlafschwierigkeiten und das morgendliche Gefühl der Zerschlagenheit beschrieben.

Als sehr unangenehm wurde von den Probanden auch die ständig vorhandene Mundtrockenheit bezeichnet.

Die von zwei Versuchspersonen in der 3. Woche angegebenen paroxysmalen Tachycardien bei leichter körperlicher Anstrengung verschwanden in der darauffolgenden Versuchseinheit fast völlig, wurden jedoch in der letzten Versuchswoche von den betreffenden Probanden wieder einige Male bemerkt.

In den Vordergrund der Symptomatik schob sich noch ein bei ruckartigen Bewegungen des Kopfes auftretendes, teilweise starkes Schwindelgefühl.

Außerdem traten die von einzelnen Versuchspersonen schon während der ersten 4 Wochen ein paar Mal festgestellten Darmsensationen, wie Obstipation, Blähungen und auch Diarrhoen, in der 5. Versuchseinheit in verstärktem Maße und schließlich bei allen Probanden auf.

Auffälligkeiten beim Wasserlassen, hinweise auf eine Beeinflussung des extrapyramidal-motorischen Systems oder Sensationen von Seiten der Sinnesorgane wurden von den Versuchspersonen während oder nach der Versuchsreihe nicht angegeben.

Die Auswertung der experimentalpsychologischen Untersuchungen und der Vergleich der von den Probanden während der Versuchsreihe erreichten Leistung mit den am Kontrolltag erzielten Werten ergab keinen Hinweis auf ein Nachlassen der bei diesen Untersuchungen getesteten Funktionen der Koordination, der Konzentration und der Fingerfertigkeit.

Das zweimal wöchentlich gemessene Körpergewicht der einzelnen Versuchspersonen zeigte im Verlauf der Versuchsreihe nur geringfügige Schwankungen. Alle Probanden wiesen am Ende des Experimentes nur eine unbedeutende Veränderung ihres Ausgangsgewichtes auf.

Histologische Leberbefunde:

Die vor Beginn der klinischen Vorprüfung durchgeführten Leberbiopsien ergaben bei allen vier Versuchspersonen ein völlig normal strukturiertes Lebergewebe.

Die von drei Versuchspersonen nach Abschluß der 5. Versuchswoche gewonnenen Leberpunktate ergaben bei der histologischen Untersuchung folgenden - bei allen drei Probanden qualitativ und quantitativ übereinstimmenden - Befund:

Diffuse, feintropfige perinucleäre Glykogen-Einlagerungen im Zytoplasma zahlreicher Hepatozyten.

Die Leberzellen waren jedoch nicht vergrößert, die Läppchen-Architektur unverändert. Intracytoplasmatische Einlagerungen von Gallepigment konnten nicht festgestellt werden.

Der von der vierten (weiblichen) Versuchsperson wegen ihres früheren Ausscheidens aus dem Versuch schon am 29. Tag des Experimentes entnommene Lebergewebszylinder zeigte bei der histologischen Untersuchung folgenden Befund:

Eine deutliche Schwellung zahlreicher, vorwiegend in der Läppchenmitte gelegener Hepatozyten.

Die geschwollenen Leberzellen wiesen in ihrem Zytoplasma feintropfige Einlagerungen von Glykogen auf.

Weitere pathologische Befunde waren auch hier nicht zu erheben.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Den physiologischen Rahmen sprengende Ergebnisse erbrachten von allen während der 35 Tage dauernden klinischen Vorprüfung durchgeführten Untersuchungen nur die folgenden:

- die Herzfrequenzmessungen
- die EEG-Ableitungen
- die von den Probanden wiederzugebenden Auffälligkeiten des subjektiven Befindens
- und die Leberbiopsien

Diese Ergebnisse sind nun im folgenden auf einen eventuellen kausalen Einfluß des Prüfungspräparates hin zu untersuchen.

Die Ergebnisse aller übrigen Untersuchungen und Bestimmungen blieben innerhalb des Normalbereichs; dies läßt darauf schließen, daß die damit getesteten Funktionen und Parameter anscheinend durch das Medikament in der angewandten Dosierung nicht beeinflußt werden.

Der auf S. 70 wiedergegebene Anstieg der Herzfrequenz in der letzten Woche des Experiments erreicht eine statistische Signifikanz.

Die Pulsmessungen wurden stets von derselben Kontrollperson gewissenhaft ausgeführt. Eventuell unterlaufene kleine Fehler beim Zählen der Herzschläge werden durch die große Zahl der durchgeführten Messungen eliminiert. Weitere Fehlerquellen existierten nicht. Außerdem stand dem Autor in den wöchentlich abgeleiteten Elektrokardiogrammen ein objektiver Beleg für den Pulsfrequenzanstieg zur Verfügung.

Da weitere Kausalfaktoren nicht eruiert werden können, muß der Herzfrequenz-Anstieg - wahrscheinlich einschließlich der von zwei Probanden angegebenen paroxysmalen Tachykardien - auf einen Einfluß des Prüfungspräparates zurückgeführt werden.

In der Literatur finden sich Parallelen zu diesem Befund: Über das Auftreten von Tachykardien unter der Therapie mit verschiedenen, dem Prüfungspräparat chemisch sehr nahestehenden Psychopharmaka berichteten bereits namhafte Autoren wie HIPPIUS (55, 56), KIELHOLZ u. PÖLDINGER (62), ALLERT (3) und WANDREY (108).

Die Veränderungen im EEG:

EEG-Veränderungen traten im Laufe des Versuchs nur bei den beiden männlichen Versuchspersonen auf. Diese Erscheinungen waren jedoch zu wenig signifikant, als daß sie einer objektiven Kritik standhalten könnten.

Der eine Proband zeigte lediglich bei der letzten EEG-Ableitung nach 7tägiger Einnahme der höchsten Dosis des Prüfungspräparates während der Hyperventilation eine in den vorangegangenen Ableitungen nie vorhandene geringgradige Aktivierung von niederfrequenten Wellen.

Bei dem zweiten Probanden war eine solche Aktivierung in Hyperventilation schon im Kontroll-EEG vor Beginn der Versuchsreihe vorhanden; sie verstärkte sich zwar deutlich bis zum Ende des Versuchs, überschritt aber selbst bei der höchsten Dosierung (60 mg/die) nicht sicher den altersphysiologischen Bereich.

Obwohl demnach diesen beiden EEG-Veränderungen keine objektive Aussagekraft zugestanden werden kann, muß in die Diskussion gebracht werden, daß EEG-Veränderungen in der oben beschriebenen Weise durchaus schon als typisch für eine dem Prüfungspräparat verwandte Gruppe von Psychopharmaka beschrieben worden sind (91, 99).

Auffälligkeiten im subjektiven Befinden der Versuchspersonen:

Bei der Auswertung der von den Probanden als Auffälligkeiten des subjektiven Befindens in den Fragebögen anzukreuzenden und näher zu erläuternden Symptome war eine größtmögliche Skepsis am Platze.

Obwohl die Versuchspersonen wiederholt auf die Gefahr des Sich-Einsuggerierens von Symptomen beim Lesen der Fragebögen oder beim Gespräch mit anderen Versuchspersonen aufmerksam gemacht wurden, ließ sich dieser Unsicherheitsfaktor in den Angaben der Probanden nicht völlig eliminieren.

Ein objektive Aussagekraft muß den auf den Fragebögen angekreuzten Beobachtungen aufgrund dieser Tatsache und aufgrund der äußerst geringen Zahl von Testpersonen von vornherein abgesprochen werden.

Es ist allerdings bekannt, daß sich zahlreiche Begleitwirkungen einer medikamentösen Therapie bis zu höheren Dosierungen hinauf nur in subjektiv erkennbaren Anomalien des Befindens der Patienten manifestieren, ohne in diesem Stadium klinisch eindeutig diagnostizierbare oder gar apparativ verifizierbare Symptome hervorzurufen.

In Anbetracht dieser Aspekte hat in einer Arzneimittel-verträglichkeitsprüfung eine Befragung der Versuchspersonen nach subjektiven Sensationen in ihrem physischen und psychischen Befinden durchaus seine Berechtigung.

Die von einigen Probanden während der ersten beiden Versuchswochen angegebenen Auffälligkeiten in ihrem Befinden können sowohl aufgrund ihres höchst sporadischen Auftretens und ihrer relativ geringen Intensität, als auch aufgrund der in diesen Versuchseinheiten angewandten - für ein Thymoleptikum äußerst niedrigen - Dosierung wohl kaum einem Effekt des Prüfungspräparates zugeschrieben werden.

Diese zu Beginn der Versuchsreihe beobachteten Symptome finden weitestgehend ihre Erklärung in der bei den Testpersonen durch die Klinikaufnahme erforderlichen Umstellung ihrer Lebensgewohnheiten mit der notgedrungenen Einstellung auf einen anderen Schlaf-Wach-Rhythmus und auf neue Eß-Gepflogenheiten. Das Gefühl des Sedierteins, der Hemmung ihrer körperlichen und geistigen Aktivität, dürfte in diesem Stadium des Versuchs sicher maßgeblich durch das die Probanden ständig umgebende Milieu eines Krankenzimmers und einer Krankenstation bedingt gewesen sein.

Das ab der dritten Woche von drei Versuchspersonen in zunehmender Intensität bemerkte Gefühl des inneren Getriebenseins und der nervösen Angespanntheit kann allerdings kaum mehr durch externe Ursachen erklärt werden; hier scheint ein deutlicher Effekt des eingenommenen Medikamentes vorzuliegen. Diese psychischen Erscheinungen lassen sich durchaus bereits als Ausdruck der von einem Thymoleptikum zu fordernden antriebssteigernden Wirkungskomponente interpretieren. (vergleiche die Ausführungen auf S. 7 und S. 41).

In der 4. und 5. Woche des Experiments bemerkten dieselben drei Versuchspersonen eine der weiterhin verspürten Antriebssteigerung parallel laufende, in zunehmendem Maße in Erscheinung tretende psychomotorische Dämpfung, die sich in einer Hemmung der geistigen und motorischen Aktivität der Probanden äußerte.

Diese auf den ersten Blick so gegensätzlichen Erscheinungen, wie Antriebssteigerung einerseits und Sedierung andererseits, müssen als Ausdruck der auf Seite 7 beschriebenen dynamisch-bipolaren Wirksamkeit der Thymoleptika verstanden werden.

Der von fast allen Probanden bei den beiden höchsten Dosierungsstufen angegebene Symptomenkomplex von leichten bis mäßigen Kopfschmerzen, dumpfem Druckgefühl im Schädel und Bewegungsschwindel wird in der Literatur an vielen Stellen als eine häufige Begleitwirkung einer antidepressiven Pharmakotherapie beschrieben. HILPPIUS (56) findet bei einer Therapie mit Imipramin (Tofranil^R), einer dem Prüfungspräparat chemisch nahe verwandten Substanz, die genannte Symptomatik in einer Häufigkeit von bis zu 50 %.

Die von zwei Versuchspersonen angegebenen paroxysmalen Tachykardien wurden bereits auf S. 76 näher beleuchtet.

Die drei Symptome Mundtrockenheit, verstärktes Schwitzen und Obstipation wurden gegen Ende der Versuchsreihe von allen Probanden festgestellt. Hier handelt es sich unzweifelhaft um einen Ausdruck der allen Antidepressiva eigenen anticholinergen, atropinartigen Wirkung, auf die bereits ausführlich auf den Seiten 35 und 47 eingegangen wurde.

Das vor allem von den weiblichen Testpersonen geschilderte Kältegefühl an Händen und Füßen kann durch die auf S. 46 als vegetative Begleitwirkungen beschriebenen Kreislaufregulationsstörungen erklärt werden.

Schließlich erscheint es auch gar nicht so abwegig, in der Verbindung von Müdigkeit während des Tages einerseits und nächtlichen Schlafstörungen andererseits ein Äquivalent zu den in der Literatur als dienzepale Regulationsstörungen beschriebenen Umkehrungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zu sehen.
(3, 56)

Die histologischen Leberbefunde zeigen qualitativ eine Analogie zu den bei den toxikologischen Tierversuchen festgestellten Lebergewebsveränderungen. In der klinischen Vorprüfung wurden allerdings keine mit den Tierversuchen vergleichbaren Dosishöhen angewendet. Es war daher - wenn man überhaupt eine Schlußfolgerung von einer Medikamentwirkung beim Tier auf eine solche beim Menschen gelten läßt - bei den Versuchspersonen ein wesentlich schwächer ausgeprägter histologischer Leberbefund zu erwarten.

Die bei allen vier Versuchspersonen am Ende des Versuchs vorgefundene feintropfige Einlagerung von Glykogen in das Zytoplasma von Hepatozyten hat ihr Korrelat in den Leberveränderungen bei den über 4 Monate mit 30 mg/kg/die behandelten Hunden der ersten toxikologischen Studie (s. S. 16 !).

In beiden Tierversuchsreihen (s. S. 16 ff u. S. 23 ff) war unter allen durch das Prüfungspräparat induzierten histologischen Leberveränderungen die diffuse Schwellung von Hepatozyten die weitaus am stärksten ausgeprägte. Ein solcher Befund konnte in der klinischen Vorprüfung nur bei einer der vier Versuchspersonen vorgefunden werden. Da diese Versuchsperson daneben auch noch feintropfige Glykogen-Anreicherungen im Zytoplasma vor allem der hypertrophierten Leberzellen aufwies, liegt der Schluß nahe, daß es sich bei den Glykogen-Einlagerungen um ein Vorstadium handelt, das in die nun schon als Leberzellschädigung zu bezeichnende Hepatozyten-Schwellung hinüberleitet.

Eigenartigerweise zeigte nun gerade die schon bei der zweithöchsten Dosierung (30 mg/die) ausgeschiedene Versuchsperson in ihrem leberhistologischen Bild die stärksten pathologischen Erscheinungen. Da sich dieser Befund bei keinem der übrigen Probanden, die ja alle noch die höchste Dosis der Testsubstanz einnahmen, reproduzieren ließ, kommt ihm letztlich keine stichhaltige Aussagekraft zu.

Es kann lediglich zur Diskussion gestellt werden, daß sich in dieser ausschließlich bei einer weiblichen Versuchsperson festgestellten Leberzellschädigung eine Bestätigung findet für die durch die Tierversuche erhärtete Feststellung, daß das Lebergewebe des weiblichen Organismus einer toxischen Einwirkung des Prüfungspräparates leichter zugänglich ist als das des männlichen (vgl. S. 21 u. S. 27 !)

SCHLUSSBETRACHTUNG

UND ZUSAMMENFASSUNG

Dem Autor wurde die Aufgabe gestellt, die perorale Verträglichkeit eines neu synthetisierten tricyclischen Antidepressivums zu prüfen.

Um erste Einblicke in die pharmakodynamische Wirksamkeit und das Spektrum der Begleitwirkungen der Substanz zu gewinnen, hatte der Autor vorher die Ergebnisse der von anderen Wissenschaftlern mit der Testsubstanz durchgeführten toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen an Tieren auszuwerten. Die Ergebnisse dieser Tierversuche sollten dem Autor dann richtungsweisend werden für die ihm obliegende Planung und Durchführung der klinischen Vorprüfung des neuen Antidepressivums.

Der Aufbau dieser klinischen Vorprüfung sollte in erster Linie gewährleisten, daß alle aufgrund der Ergebnisse aus den Tierversuchen oder aufgrund von Berichten über die Erfahrungen mit verwandten Präparaten zu erwartenden toxischen Erscheinungen erfaßt werden konnten.

Folgender Versuchsplan war ausgearbeitet worden:

Vier freiwilligen (zwei männlichen und zwei weiblichen), völlig gesunden Versuchspersonen wurde das Prüfungspräparat 35 Tage lang in wöchentlich sich steigender Dosierung peroral verabreicht.

Im Laufe des Versuches wurden die wichtigsten körperlichen und auch einige psychische Funktionen regelmäßig und systematisch durch folgende Untersuchungen überwacht:

Blutdruck-, Puls- und Körpertemperatur-Messungen, Kontrolle des Körpergewichts und der Muskelkraft der Probanden; EKG- und EEG-Aufzeichnungen; hämatologische und blut- und urin-biochemische Laboruntersuchungen; internistische, neurologische und experimentalpsychologische Untersuchungen; sowie eine Registrierung der subjektiv beobachteten Erscheinungen.

von allen Untersuchungen wurden vor Beginn der Versuchsreihe Kontrollwerte bestimmt.

Die Ergebnisse der toxikologischen Tierversuche hatten ihren Schwerpunkt eindeutig in den lebertoxischen Erscheinungen; und demzufolge mußte auch der Aufbau der klinischen Vorprüfung in erster Linie auf eine regelmäßige und möglichst umfassende Kontrolle der Leberfunktion ausgerichtet werden. Aus diesem Grunde wurde auch bei allen Probanden vor und nach der Versuchsreihe eine Leberbiopsie durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Vorprüfung war es darüber hinaus auch möglich, die wichtigsten toxikologischen Untersuchungen durchzuführen. Allen in den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin aufgeführten Forderungen (101) zu entsprechen, war innerhalb dieser Versuchsplanung nicht realisierbar. So fehlten in der Reihe der überprüften Organfunktionen eine Untersuchung der respiratorischen Funktionen und des Endokriniums, sowie eine ausreichende objektive Kontrolle der Sinnesorganfunktionen. Auch auf die Untersuchung der Faeces auf Blut wurde verzichtet, da die hierfür erforderliche jeweils mehrtägige fleischfreie Diät für die Probanden eine zusätzliche Belastung bedeutet hätte. Die Unterlassung der hier genannten Untersuchungen findet jedoch ihre Rechtfertigung in der kurzen Dauer des Versuchs.

Den Ergebnissen der klinischen Vorprüfung kommt aufgrund der weitgehend homogenen Struktur der Probandengruppe und der bestmöglich gewährleisteten Konstanz der Versuchsbedingungen eine nicht zu leugnende Aussagekraft zu. Die geringe Zahl von Versuchspersonen und das Fehlen eines Doppelblindversuches lassen eine Objektivität der Versuchsergebnisse jedoch recht fraglich erscheinen.

Während des Versuches zeigte es sich auch, daß einige der angewandten Untersuchungsmethoden eine zu geringe Empfindlichkeit besaßen, um feinere pharmakodynamische Wirkungsqualitäten noch sicher registrieren zu können.

Diese Tatsache berührt jedoch kaum die Aufgaben einer Arzneimittelverträglichkeitsprüfung, da gemäß ZBINDEN et al. (111, 112, 113, 114) in diesem frühen Stadium der klinischen Prüfung im allgemeinen nur starke direkte toxische Medikamentwirkungen erfaßt werden können.

Die beiden Tierversuchsreihen ergaben als einzige objektivierbare direkte toxische Einwirkung des Prüfungspräparates eine Leberzellschädigung, die sich histologisch vor allem in einer starken Schwellung der Hepatozyten, biochemisch in einem signifikanten Anstieg der Transaminasen manifestierte. (siehe S. 19/20 und S. 26)

Diese Erscheinungen traten allerdings bei einer Dosierung auf, die im Verhältnis zu den in der klinischen Vorprüfung verwendeten Dosen als extrem hoch zu bezeichnen sind. Demzufolge muß jeder Vergleich der Ergebnisse der Tierversuche mit denen der Verträglichkeitsprüfung am Menschen mit starken Vorbehalten versehen werden. Die am Ende der klinischen Vorprüfung bei allen Versuchspersonen festzustellende histologische Leberveränderung kann jedoch als erstes Anzeichen für eine Parallele zu dem beim Tier beschriebenen lebertoxischen Einfluß gewertet werden.

Da bei keiner der Versuchspersonen ein biochemisches Äquivalent zu den Lebergewebsveränderungen festgestellt wurde, kann - in der am Menschen getesteten Dosierung - von einer Lebertoxizität im eigentlichen Sinne noch nicht gesprochen werden. Die histologischen Befunde dürfen somit letztlich kein Veto für eine weitere klinische Prüfung des Präparates darstellen.

Die weiteren im Laufe der klinischen Vorprüfung festzustellenden medikamentösen Nebenwirkungen, wie die geringfügigen EEG-Veränderungen, der leichte Herzfrequenzanstieg und die subjektiv als lästig empfundenen vegetativ-dysregulatorischen Erscheinungen weisen die Richtung, in welcher bei weiterer klinischer Verabreichung des Präparates Begleitwirkungen zu erwarten sind.

Da die bei ähnlichen Präparaten im Rahmen einer Psychopharmakotherapie normalerweise verwendeten Dosen nicht weit über der den Versuchspersonen verabreichten Dosierung liegen, kann schon jetzt - mit einigen Vorbehalten - festgestellt werden, daß die Begleitwirkungen des Prüfungspräparates nicht den den chemisch nahe verwandten Präparaten zugestandenen Rahmen sprengen werden.

Eine Untersuchung des Präparates auf seine antidepressive Wirksamkeit hin konnte nicht Sinn und Zweck dieser klinischen Vorprüfung sein.

Die von den Probanden angegebenen Auffälligkeiten in ihrem psychischen Befinden deuten jedoch durchaus in die Richtung der von antidepressiven Präparaten zu erwartenden psychotropen Wirkung. Darüber hinaus konnten dem Prüfungspräparat in den pharmakologischen Untersuchungen an Tieren Eigenschaften nachgewiesen werden, in denen sich eindeutig Wirkungskomponenten des den Thymoleptika eigenen Wirkungsspektrums abzeichnen.

Es wäre jedoch zu weit gegriffen, wollte man aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bereits die Wirksamkeit des Präparates für die Psychopharmakotherapie diskutieren. Die Klärung dieser Problematik muß der klinischen Prüfung des Medikamentes an depressiv-psychotischen Patienten vorbehalten bleiben.

Der Autor wollte nichts weiter, als für diese weiterführende klinische Erprobung des neu synthetisierten Präparates eine breite Ausgangsbasis zu schaffen und somit den Grundstein zu legen für die - zu diesem Zeitpunkt noch hypothetische - Neueinführung eines Präparates in die psychiatrische Pharmakotherapie des depressiven Symptomenkreises.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

- (1) ABADOM, P.N., K. AHMED, P.G. SCHOLEFIELD:
Biochemical studies on Tofranil
Can. J. Biochem. Physiol. 39, 551-58, 1961.
- (2) ACHELIS, J.D. u. H. v. DITFURTH:
Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen
der Pharmako-Psychiatrie
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1963.
- (3) ALLERT, M.L.:
Begleitwirkungen, Komplikationen und Gefahren der
Therapie mit Psycnopharmaka
Münchn. Med. Wschr. 49, 2494-95, 1965.
- (4) ANGST, J. u. H. KIND:
Poliklinische und klinische Erfahrungen mit einem
Dibenzodiazepinderivat bei depressiven Zustandsbildern
Schweiz. Med. Wschr. 94, Nr. 22, 759-64, 1964.
- (5) ARNOLD, O.H., H. BAUER u. K. CMYRAL:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Dibenzodiazepin-
Derivat als Antidepressivum
Arzneimittelforschung 14, 540-44, 1964.
- (6) ARNOLD, O.H., H. HOFF:
Neuroleptica, Tranquillizer und Antidepressiva
Wien, Hollinek, 1962.
- (7) ARNOLD, O.H. u. H. GUSS:
Klinische Erfahrungen mit dem Antidepressivum Noveril^R
bei der Behandlung von Depressionen in höherem Lebensalter
Wien. klin. Wschr. 78, Nr. 51, 913-15, 1966.
- (8) ASKEW, B.M.:
A simple screening procedure for imipramine-like
antidepressant agents
Life Sci. 10, 725, 1963.
- (9) BAN, T., M. HOYO:
A comparative study of the effects of Anti-Parkinson-Drugs
on the oxotremorine-induced EEG and muscular activities
Psychopharmacologia 19, 1 ff., 1971
- (10) BAN, T., A. ST.JEAN:
The effect of phenothiazines on the electrocardiogram
Canad. med. Ass. J. 91, 537 ff, 1964.

- (11) BARON, A.:
Doppelblindversuch mit einem Dibenzodiazepin-Derivat
bei geriatrischen Patienten
Die Med. Welt 18, 388-91, 1967.
- (12) BATTEGAY, R.:
Vergleichende Bewertung antidepressiv wirksamer Psycho-
pharmaka, unter besonderer Berücksichtigung von Pertofran
Der Nervenarzt 34, 371, 1963.
- (13) BATTEGAY, R. u. W. PÖLDINGER:
Dibenzazepin- und Dibenzodiazepin-Derivate
Arzneimittelforschung 17, 482, 1967.
- (14) BENESOVÁ, O., J. TRINEROVÁ:
The effects of psychotropic drugs on the cholinergic
and adrenergic system
Int. J. Neuropharmacol. 3, 473, 1964.
- (15) BENTE, D., M.P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS u.
W. SCHMITT: Zur Stellung eines neuartigen Dibenzodiazepin-
Derivates in der Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen
Arzneimittelforschung 14, 558-40, 1964.
- (16) BENTE, D., H. HIPPIUS, W. PÖLDINGER u. K. STACH:
Chemische Konstitution und klinische Wirkung von
antidepressiven Pharmaka
Arzneimittelforschung 14, 486-91, 1964.
- (17) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH:
Test-Fibel "Klinik und Labor"
Mannheim, Boehringer, 1970.
- (18) BOWERS, G.N.:
Measurement of Isocitric Dehydrogenase Activity in Body Fluid
Clin. Chem. 5, 509, 1959.
- (19) BRIMBLECOMBE, R.W., D.M. GREEN:
Central effects of imipramin-like antidepressants
in relation to their peripheral anticholinergic activity
Int. J. Neuropharmacol. 6, 133, 1967.
- (20) BRÜCKE, Th.v., O. HORNYKIEWICZ:
Pharmakologie der Psychopharmaka
Berlin, Springer, 1966, S. 95-98.
- (21) BUDAY P.V. u. E.W. MARTIN:
Information needs in clinical testing of drugs
Americ. J. Hospital Pharm. 20, 85, 1963.

- (22) BÜTTNER, H.:
Statistische Qualitätskontrolle in der klinischen Chemie
Zeitschr. f. klin. Chem. 2, 41, 1967.
- (23) BÜTTNER, H. u. D. STAMM:
Qualitätskontrolle klinisch-chemischer Untersuchungen
Zeitschr. f. klin. Chem. 6, 303, 1966.
- (24) CAIRNCROSS et al.:
Some aspects of the mode of action of imipramine
J. Neuropsychiatry 4, 224 ff, 1963.
- (25) CAIRNCROSS, K.D., S. GERSHON:
A pharmacological basis for the cardiovascular complications
of imipramine medication
Med. J. Austral. 49, 11, 372 ff, 1962.
- (26) COHN, E.M.:
Liver function tests and other diagnostic procedures
Gastroenterology 2. Aufl., 3, 162, 1965.
- (27) DELAY, J., P. DENIKER:
Méthodes chimiothérapeutiques en Psychiatrie
Les Nouveaux Médicaments psychotropes, Paris, Masson, 1961.
- (28) DELAY, J., P. DENIKER, J.M. HARL:
Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une
phénothiazine d'action central élective
Ann. méd.-psychol. 110, 2, 112, 1952.
- (29) DÜKER, H.:
Der Konzentrationsleistungstest
Göttingen, Hogrefe, 1959.
- (30) DOMENJOZ R., W. THEOBALD:
zur Pharmakologie des Tofranil
Arch. int. Pharmacodyn. 120, 450, 1959.
- (31) EISENBURG, J.:
Diagnostische Interpretation von Serumenzym-Veränderungen
bei Lebererkrankungen
Fortschr. d. Med. 86 (19), 849-52, 1968.
- (32) EVREUX, J.C.:
Les effets cardiaques de l'imipramine et ses dérivés
Masson, Paris, 1967.
- (33) FIELDEN, R., A.L. GREEN:
Validity of ptosis as a measure of the central depressant
action of reserpine
J. Pharm. Pharmacol. 17, 185, 1965

- (34) GARATTINI, S.:
Farmaci psicotropi che agiscono attraverso supposti
mediatori centrali
Arch. Neurol. Psychiat. 84, 269, 1959.
- (35) GARATTINI, S. et al.:
Effect of imipramine, amitryptiline and their monomethyl
derivates on reserpine activity
J. Pharm. Pharmacol. 14, 509, 1962.
- (36) GITTER, A. u. L. HEILMEYER:
Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen, 8. Aufl.
Stuttgart, G. Fischer, 1963, S. 80.
- (37) GIURGEA, M., J. DAUBY:
Correlations between experimental and clinical results
with antidepressant drugs
Med. Pharmacol. exp. 12, 399, 1965.
- (38) GOLDBERG, D.M., C. WATS:
Serum enzyme changes as evidence of liver reaction to
oral alcohol
Gastroenterology 49, 256, 1965.
- (39) GROSS, D.:
Psychopharmaka und Psychotherapie in Klinik u. Praxis
Stuttgart, Hippokrates-Verl., 1967.
- (40) GROSS, F.:
Zur Bewertung von Arzneimitteln: Wege-- Umwege - Abwege
Deutsche Apothekerzeitung 24, 853, 1966.
- (41) GROSS, H., G. HARRER u. E. LANGNER:
Erfahrungen mit einem Antidepressivum vom chemisch
neuartigen Dibenzodiazepin-Typ
Arzneimittelforschung 14, 548-49, 1964.
- (42) GSELL, O.
Klin. Probleme bei der Prüfung von Arzneimitteln
Therapiewoche 32, 1101, 1967.
- (43) HAASE, H.J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen
Medikamenten
Düsseldorf, JANSSEN GMBH, 1966 (Neufassung 1969).
- (44) HABERMANN, E.:
Ein neuer Weg zum Verständnis einiger pharmakologischer
Primärwirkungen
Arzneimittelforschung 10, 1219, 1967.

- (45) HAEFELY, W., A. HÜRLIMANN, H. THOENEN:
Scheinbar paradoxe Beeinflussung von peripheren
Noradrenalinwirkungen durch einige Thymoleptika
Helv. physiol. pharmacol. Acta 22, 15, 1964.
- (46) HALLIWELL, G., R.M. QUINTON. F.E. WILLIAMS:
A comparison of imipramine, chlorpromazine and related
drugs in various tests involving autonomic functions
and antagonism of reserpine
Brit. J. Pharmacol. 23, 330, 1964.
- (47) HAMON, J., J. PARAIRE, J. VELLUZ:
Remarques sur l'action du 4560 R.P. sur l'agitation maniaque
Ann. méd.-psychol. 110/I., 331, 1952.
- (48) HARDER, A.:
Probleme der Prüfung von Antidepressiva am Beispiel eines
neuen Dibenzodiazepin-Derivates
Schweiz. Med. Wschr. 96/Nr.6, 185-190, 1966.
- (49) HARRER, G.:
Experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Antidepressivum
Arzneimittelforschung 14, 545-47, 1964.
- (50) HARRER, G.:
Zur Chemotherapie der Depressionen
Wien. med. Wschr. 110, 256, 1960.
- (51) HEINRICH, K.:
Leitlinien der Thymolepsie
Der Nervenarzt 36, 350-52, 1965.
- (52) HERZ, A.:
Central cholinolytic activity and antidepressant effect
(IV. Int. Congr. CINP, Birmingham, 1964)
Neuropsychopharmacol. 4, 402, 1965.
- (53) HIPPIUS, H.:
Grundriß der psychiatrischen Pharmakotherapie
Leverkusen, BAYER-WERKE, 1965, S. 48.
- (54) HIPPIUS, H.:
Der Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und
Wirkung der Psychopharmaka
in: Probleme der Pharmakopsychiatrie, Hrsg. T. SCHOLIBO
Stuttgart, Thieme, 1966, S. 4-15.

- (55) HIPPIUS, H.:
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen
Psychopharmaka
Der Internist 1, 453 ff, 1960.
- (56) HIPPIUS, H.:
Klinische und theoretische Aspekte der Pharmakotherapie
des depressiven Syndroms
Wien. med. Wschr. 110, 260, 1960.
- (57) HIPPIUS, H. u. J.P. MALIN:
Veränderungen des Elektrokardiogramms während der
Behandlung mit tricyclischen Psychopharmaka
Pharmakopsychiatrie 1, 141-42, 1968.
- (58) HIPPIUS, H., K. KANIG, H. SELBACH:
Über Auftreten und Ursachen von Aktivitäts-Änderungen der
alk. Serum-Phosphatase während der Pharmakotherapie der
Psychosen Klin. Wschr. 417, 1958.
- (59) KANIG, K.:
Zum biochemischen Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka
in: Probleme der Pharmakopsychiatrie, Hrsg. T. SCHOLIBO
Stuttgart, Thieme, 1966, S. 19 ff.
- (60) KIELHOLZ, P.:
Gegenwärtiger Stand und zukünftige Möglichkeiten der
pharmakologischen Depressionsbehandlung
Der Nervenarzt 34, 181 ff, 1963.
- (61) KIELHOLZ, P., F. LABHARDT, R. BATTEGAY, W. RÜMMELE, H. FEER:
Therapie der Depressionen und der depressiven Krankheits-
zustände Dtsch. med. Wschr. 88, 1617, 1963.
- (62) KIELHOLZ, P. u. W. PÖLDINGER:
Die ambulante Behandlung von Depressionen
Schweiz. med. Wschr. 94, 981 ff, 1964.
- (63) KIELHOLZ, P. u. R. BATTEGAY:
Behandlung depressiver Zustandsbilder
Schweiz. med. Wschr. 88, 763, 1958.
- (64) KIND, H., J. ANGST:
Zur ambulanten und stationären Behandlung depressiver
Zustände mit einem Dibenzodiazepin-Derivat
Arzneimittelforschung 14, 550, 1964.
- (65) KLOOS, G.:
Grundriß der Psychiatrie und Neurologie, 6. Aufl.
München, Müller & Steinicke, 1962, S. 77.

- (66) KOBAYASHI, Y.:
Untersuchungen über Isocitrat-Dehydrogenase im Serum
von verschiedenen Leberkrankheiten
J. Jap. Soc. Int. Med. 53, 148, 1964.
- (67) KUHN, R.:
5 Jahre medikamentöse Behandlung depressiver Zustände
mit Iminodibenzylderivaten
Schweiz. med. Wschr. 94/Nr. 17, 590 ff, 1964.
- (68) KUHN, R.:
Probleme der praktischen Durchführung der Tofranil-Behandlung
Wien. med. Wschr. 110, 245, 1960.
- (69) KUHN, R.:
Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem
Iminodibenzylderivat
Schweiz. med. Wschr. 87, 1135, 1957.
- (70) LOEW, D.:
Untersuchungen über die aminpotenzierenden Wirkungen
von antidepressiv wirkenden Stoffen am Kaninchen
Med. exp. 11, 333, 1964.
- (71) LOEW, D., M. TAESCHLER:
Untersuchungen über anticholinergische Wirkungen von
antidepressiv wirkenden Substanzen am Kaninchen
Helv. Physiol. Acta 2, 133, 1964.
- (72) MATUSSEK, M.
Hirnamine und psychotrope Pharmaka
Umschau 66, 400, 1966.
- (73) MAXWELL, D.R., H.T. PALMER:
Demonstration of antidepressant or stimulant properties
of imipramine in experimental animals
Nature (London) 191, 84, 1961.
- (74) METYSOVA, J., J. METYS:
Pharmacological properties of the desmethyl derivatives
of some antidepressants of imipramine type
Int. J. Neuropharmacol. 4, 111, 1965.
- (75) MILLER, M.:
Neuropathie, Agranulozytose und Hepatotoxizität bei
Imipramin-Therapie
Amer. J. Psychiatry 120, 185, 1963.

- (76) MUMENTHALER, M.:
Neurologie, 2. Aufl.
Stuttgart, Thieme, 1969, S. 4/5.
- (77) MONTGOMERY, R. B., G. SINGER u. A.T. PURCELL:
The effects of intrahypothalamic injections of desmethyl-
imipramine on food and water intake of rats
Psychopharmacol. 19, 81, 1971.
- (78 a) MÜLLER-SEIFERT:
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, 69. Aufl.
S. 2 ff
- (78 b) dto.
S. 876 ff
- (79) OSBORNE, M., E.B. SIGG:
Effects of imipramine on the peripheral autonomic system
Arch. intern. pharmacodyn. 129, 273, 1960.
- (80) PETERSEN, P.V., N. LASSEN, HANSEN, COLL:
Pharmacological studies of a new series of bicyclic
thymoleptics
Acta pharmacol. et toxicol. 24, 121, 1966.
- (81) PÖLDINGER, W.:
Wirkungsspektrum und Indikationen eines neuen Psychopharmakon
Naturwissenschaft und Medizin 7/Nr. 33, 58, 1970.
- (82) PÖLDINGER, W.:
Kompendium der Psychopharmakotherapie
Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden, 1967.
- (83) PÖLDINGER, W.:
Über spekulativ theoretische Ansätze in der Psychopharmakol.
in: Probleme der Pharmakopsychiatrie, Hrsg. T. SCHOLIBO
Stuttgart, Thieme, 1966, S. 51.
- (84) PÖLDINGER, W. u. U. KÖNIG:
Begleiterscheinungen der psychiatrischen Pharmakotherapie
und Depressionsdiagnostik
Pharmakopsychiatrie und Psychopharmakologie, S. 122,
Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH, Stuttgart, Thieme, 1967,
- (85) PÖLDINGER, W. u. P. SCHMIDLIN:
Index psychopharmacorum, 2. Aufl.
Bern, H. Huber, 1966, S. 10/11.

- (86) SAVOLDI, F., A. TARTARA u. A. ARRIGO:
Klinische Versuche mit einer neuen antidepressiven
Substanz (Noveril)
Med. Welt 20, 1263-67, 1967.
- (87) SCHAEPI, U.:
Die Beeinflussung der Reizübertragung im peripheren
Sympathicus durch Tofranil
Helv. physiol. Acta 18, 545, 1960.
- (88) SCHELLONG-LÜDERITZ:
Regulationsprüfung des Kreislaufs
Darmstadt, Steinkopf, 1954, S. 8.
- (89) SCHILDKRAUT, J.J., I.J. KOPIN, S.M. SCHANBERG u. J. DURELL:
Norepinephrine Metabolism and Psychoactive Drugs in the
Endogenous Depressions
Pharmakopsychiatrie - Neuropsychopharmakologie 1, 69, 1968.
- (90) SCHMEHLING E.:
Nervenärztliche Erfahrungen mit dem neuen Antidepressivum
Trimeprimin bei klinischer und ambulanter Anwendung
Fortschr. d. Ther. 24, 971-72, 1966.
- (91) SELBACH, H.:
Klinische und theoretische Aspekte der Pharmakotherapie
des depressiven Syndroms
Wien. med. Wschr. 110, 264, 1960.
- (92) SIGG, E.B.:
Pharmacological studies with Tofranil
Canad. psychiatr. Assoc. J. 4, 75, 1959.
- (93) SPECHTMEYER, H.:
Tendenzen der klinischen Pharmakologie in den USA
Arzneimittelforschung 18, 16, 1968.
- (94) "SPECIA"-Werke:
"Stangyl" (Trimepropimin): kurze Beschreibung,
Saarbrücken, SPECIA,
- (95) SPECK, B.:
Diurnal variation of serum iron
Helv. Med. Acta 34, 234, 1967.
- (96) SPENCER, P.S.:
Activity of centrally acting and other drugs against
tremor and hypothermia induced in mice by tremorine
Brit. J. Pharmac. Chemother. 25, 442, 1965

- (97) STACH, K.:
Spekulative strukturelle Betrachtungen einer Korrelation
von psychischer Wirkung und chemischer Konstitution
in: Probleme der Pharmakopsychiatrie, Hrsg. T. SCHOLIBO
Stuttgart, Thieme, 1966, S. 57 ff.
- (98) STERKEL, R.J., J.A. SPENCER, S.K. WOLFSON, H.G. WILLIAMS:
Serum isocitric dehydrogenase activity with particular
reference to liver disease
J. Lab. Clin. Med. 52, 176, 1958.
- (99) STILLE, G.:
Pharmacological investigation of antidepressant compounds
Pharmacopsychiatry 1, 92 ff, 1968.
- (100) STILLE, G.:
Zur pharmakologischen Prüfung von Antidepressiva am
Beispiel eines Dibenzodiazepinderivates
Arzneimittelforschung 14, 534 ff, 1964
- (101) STURM, A., G. BODECHTEL, L. HEILMEYER u. B. SCHLEGEL:
Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
zur Aufstellung von Richtlinien für die klinische Prüfung
von Arzneimitteln
Klin. Wschr. 43, 698, 1965.
- (102) SULSER, F., J. WATTS, B.B. BRODIE:
Antagonistic actions of imipramine and reserpine on
central nervous system
Fed. Proc. 19, 278, 1960.
- (103) TAESCHLER, M.:
Pharmacological and clinical action of antidepressant drugs
Pharmacological aspects
Neuropsychopharmacol. 4, 197, 1965.
- (104) TEDESCHI, D.H.:
Comparative effects of neuroleptics on central and peri-
pheral autonomic outflow
Neuropsychopharmacol. 5, 314, 1967.
- (105) TRUMMERT, W.:
Arzneimittelprüfung am Krankenbett
Münchn. Med. Wschr. 38, 1887, 1966.
- (106) WAGENSOMMER, J.:
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der Thymoleptika
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 32, 497-512, 1964.

- (107) WANDER AG:
Moveril^R: eine kurze Beschreibung
Frankfurt, Dr. A. Wander GmbH.
- (108) WANDREY, D. u. W. LEUTNER:
Neuropsychopharmaka in Klinik und Praxis, 2. Aufl.
Stuttgart, Schattauer, 1967, S.34 ff
- (109) WEST, M.:
Serum enzymes in disease
Cancer 17, 432, 1964.
- (110) WILSON, S.P., R. TISLOW:
Differential antagonism of reserpine eyelid closure
by imipramin and amphetamin
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 109, 847, 1962.
- (111) ZBINDEN, G.:
The problem of the toxicologic examination of drugs
in animals and their safety in man
Clin. Pharm. Ther. 5, 537, 1964.
- (112) ZBINDEN, G., W.B. ABRAMS u. E.R. BAGDON:
Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man
Clin. Pharm. Ther. 5, 273, 1964.
- (113) ZBINDEN, G., W.B. ABRAMS u. E.R. BAGDON:
Investigation methods in clinical toxicology
J. New Drugs 5, 199, 1965.
- (114) ZBINDEN, G., W.B. ABRAMS u. E.R. BAGDON:
Techniques of animal and clinical toxicology
in: Animal and clinical pharmacologic techniques in
drug evaluation, Hrsg. J.H. NODINE u. P.E. SIEGELER
Chicago, Medical Publishers, 1964, S. 55.
- (115) ZETTLER, G.:
Pharmakologische Eigenschaften antidepressiv wirkender
Pharmaka
Dtsch. med. Wschr. 85, 2276, 1960.
- (116) ZIMMERMANN, H.J.:
Serum enzymes in the diagnostic of hepatic disease
Gastroent. 46, 613, 1964.

Ich danke

Herrn Prof. Dr. K. Stuhlfauth
für die Überlassung des Themas

sowie den
technischen Assistentinnen des Zentrallabors
des Kreiskrankenhauses Starnberg
für ihre bereitwillige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 29. August 1946 wurde ich als Sohn der Einzelhandelskaufleute Johann und Klara Wildgruber in München geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das Städtische Adolf-Weber-Wirtschaftsgymnasium zu München ein. Dort absolvierte ich im Juni 1966 die Reifeprüfung.

Im darauffolgenden Wintersemester 1966/67 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München als Student der Medizin immatrikuliert. An dieser Hochschule blieb ich bis heute, bestand dort im Oktober 1967 die naturwissenschaftliche, im April 1969 die ärztliche Vorprüfung.

Im März 1972 trete ich in das Ärztliche Staatsexamen ein. Als Berufsziel strebe ich den Arzt für Allgemeinmedizin an.

